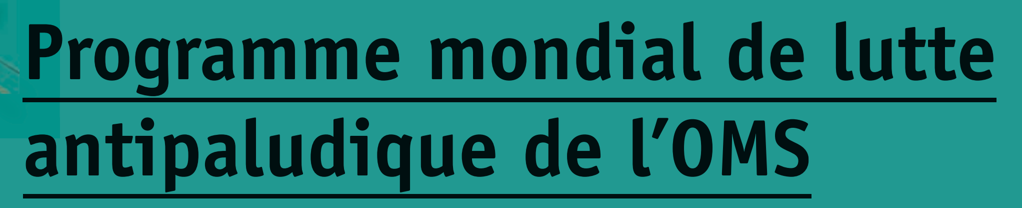
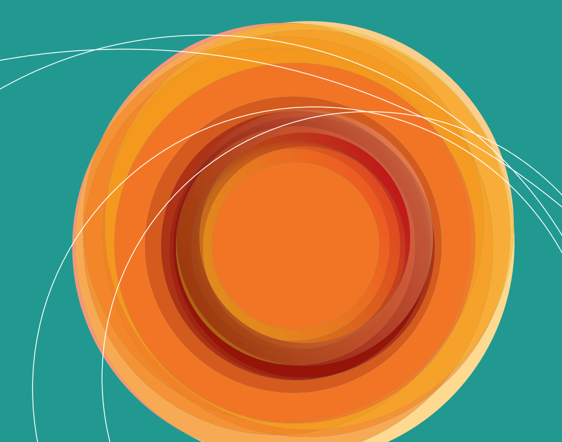


Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine





Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine



Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine.

1.Antipaludique – ressources et distribution. 2.Artemisinines – ressources et distribution. 3.Antipaludique – normes. 4.Contrôle qualité. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259892 6 (NLM classification: QV 256)

Imprimé à Malte.

Table des matières

Figure et tableaux

Abréviations

ACT	Association thérapeutique à base d'artémisinine
ADPIC	Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
AL	artéméther-luméfantrine
AMM	autorisation de mise sur le marché
AQ	amodiaquine
AS	artésunate
BPF	bonnes pratiques de fabrication
DCI	dénomination commune internationale
DHA	dihydroartémisinine
EMEA	Agence européenne des Médicaments
GFATM	Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences pharmaceutiques à usage humain
ISO	Organisation internationale de Normalisation
MQ	méfloquine
N.B.	nota bene
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PPF	produit pharmaceutique fini
PPQ	pipéraquine
PQP/OMS	Programme OMS de préqualification
SP	sulfadoxine-pyriméthamine
SRA	autorité de réglementation rigoureuse
UNFPA	Fonds des Nations Unies pour la Population
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
UNITAID	Facilité internationale pour l'achat de denrées en vue de prévenir et de combattre le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme

Remerciements

Le présent manuel est le fruit d'une collaboration entre le Programme mondial de lutte antipaludique et le Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques de l'OMS. C'est au cours d'une réunion du Groupe de gestion des achats et des approvisionnements de l'Initiative Faire reculer le paludisme organisée à Arlington, Virginie (États-Unis d'Amérique) les 9 et 10 juillet 2007, qu'a été soulevée la nécessité d'un tel manuel. Il a été convenu, lors de cette réunion, que l'OMS serait l'organisme technique chargé d'élaborer le manuel. Une première ébauche a été rédigée après consultation de divers organismes d'achat nationaux et internationaux, et nous sommes à cet égard particulièrement redevables aux personnalités suivantes : M. Assih (Centrale d'achats des médicaments essentiels et génériques du Togo), F. Blanco (UNICEF), A. Bosman (OMS/Programme mondial de lutte antipaludique), H. Den Besten (i+ Solutions), E. Molari (Bureau des Nations Unies pour les services d'appui aux projets, UNOPS), R. Rack (John Snow Inc.), L. Rägo (OMS, Qualité et innocuité des médicaments), S. Schwarte (OMS, Programme mondial de lutte antipaludique), M. Sesay (Bureau des Nations Unies pour les services d'appui aux projets, UNOPS), R. Shretta (Management Sciences for Health/SPS), J. Van Erps (Secrétariat de l'Initiative Faire reculer le paludisme) et L. Witherspoon (UNITAID). À partir des résultats de la consultation initiale, M. Zweygarth (Université de Limpopo, Afrique du Sud) a établi un avant-projet complet du manuel, qui a été ensuite passé en revue par T. Dekker (North-West University, Afrique du Sud) pour le compte de l'Unité Qualité et innocuité des médicaments de l'OMS, et nous souhaitons exprimer ici toute notre gratitude à ces deux personnes pour le dévouement dont elles ont fait preuve.

Les spécialistes dont les noms suivent ont été invités à réviser l'avant-projet de manuel et à participer à la consultation technique de l'OMS intitulée « Bonnes pratiques d'achat pour les antipaludéens à base d'artémisinine », qui s'est tenue à Genève les 6 et 7 juillet 2009 : M. Assih (Centrale d'achats des médicaments essentiels et génériques du Togo), A. Bosman (OMS/Programme mondial de lutte antipaludique), H. Den Besten (i+ Solutions), C. Bright (UNFPA), J.-M. Cann (Médecins sans Frontières), N. Chisaka (Banque mondiale), J. Daviaud (Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, GFATM), D. Diop (Pharmacie nationale du Sénégal), W. Eggen (International Dispensary Association Foundation), F. Jourberton (GFATM), S. Kopp (OMS/Politiques pharmaceutiques, produits pharmaceutiques et médicaments essentiels), S. Korde (Agence des États-Unis pour le Développement international), N. Kyaterekera (National Medical Stores, Ouganda), S. Logez (GFATM), W. Mbuthia (Kenya Medical Supply Agency), H. Moller (OMS/Politiques pharmaceutiques, produits pharmaceutiques et médicaments essentiels), J. Murphy (Agence des États-Unis pour le Développement international), L. Nderimo (Medical Stores Department, République-Unie de Tanzanie), B. Neitzert (Médecins sans Frontières), A. Ojoo (UNICEF), C. Pérez Casas (consultant du GFATM), C. Perrin (Médecins sans Frontières), R. Rack (John Snow Inc.), L. Rägo ((OMS/Qualité et innocuité des médicaments), K. Raghukumar (GFATM), S. Raja (Banque mondiale), S. Schwarte (OMS/Programme mondial de lutte antipaludique), M. Sesay (Bureau des Nations Unies pour les services d'appui aux projets, UNOPS), R. Shretta (Management Sciences for Health/SPS), M. Stassen (International Dispensary Association Foundation), J. Van Erps (Secrétariat de l'Initiative Faire reculer le paludisme) et C. Werder (Médecins sans Frontières). L'OMS a beaucoup apprécié toutes les observations et suggestions qui lui ont été adressées pour la mise au point finale de ce document.

Le présent manuel se fonde sur les normes et lignes directrices qui sont citées en fin d'ouvrage.

Glossaire

Accessibilité économique (d'un médicament) (on voit parfois aussi « abordabilité ») : possibilité, pour la personne qui en a besoin, d'obtenir un produit pharmaceutique au prix qu'elle est en mesure de payer.

AMM : voir autorisation de mise sur le marché.

Antipaludéen à base d'artémisinine : dans le présent manuel, désigne une association thérapeutique à base d'artémisinine et des suppositoires ou des solutions injectables à base d'artémisinine.

Association thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) : association d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés avec un ou plusieurs antipaludéens appartenant à une autre classe.

Artémisinine : composé chimique (lactone sesquiterpénique) extrait des feuilles d'un végétal appelé *Artemisia annua* ou armoise annuelle. Elle est également connue sous son nom chinois de *qinghaosu*.

Artémisinine (dérivé de l') : principe actif dérivé de l'artémisinine. Les plus courants de ces dérivés sont l'artéméther (ester méthylique de la dihydroartémisinine), l'artésunate (ester hémisuccinique de l'artémisinine), la dihydroartémisinine (le principal métabolite actif des dérivés de l'artémisinine, également connu sous le nom d'arténimol) et l'artémotil (ester éthylique de l'artémisinine, antérieurement dénommé artééther).

Association fixe : association de deux principes actifs ou davantage à des doses qui sont dans un rapport fixe (*10*). Des principes actifs constituant une telle association peuvent être administrés en une seule entité, simultanément (coemballés ou coblistérisés) ou sous la forme d'un produit pharmaceutique fini (coformulés). Aux fins du présent manuel, on entend par « association fixe » un produit pharmaceutique fini coformulé.

Assurance de la qualité : notion générale qui recouvre tous les facteurs qui, individuellement ou collectivement, influent sur la qualité d'un produit ; correspond à l'ensemble des dispositions qui sont prises pour qu'un produit pharmaceutique ait la qualité voulue pour l'usage auquel on le destine (*1*).

Autorisation : voir autorisation de mise sur le marché.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : document officiel délivré par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique en vue de permettre la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Ce document doit indiquer, entre autres, le nom du produit, sa forme galénique, sa formule quantitative (y compris les excipients) par dose unitaire (avec la DCI ou les noms génériques nationaux s'ils existent), la durée de conservation et les conditions de stockage ainsi que les caractéristiques du conditionnement. L'AMM précise en outre sur la base de quelles données l'autorisation est accordée (par exemple « le ou les produits doivent correspondre à tous les détails figurant dans votre demande ainsi qu'aux modifications annoncées dans les courriers ultérieurs »). Y figurent également les informations sur le produit qui ont été approuvées et qui sont destinées aux professionnels de la santé et au public, les catégories de vente, le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM et la durée de validité de cette autorisation. Une fois qu'une AMM a été accordée à un produit, celui-ci

est inscrit sur une liste – un registre – des produits autorisés et on dit souvent qu'il est « enregistré » ou que l'on a procédé à son « enregistrement ». On parle aussi occasionnellement d' « homologation » d'un produit à propos de son AMM ; on dit que le produit a été « homologué » (*1*).

Autorité de réglementation : organisme national qui assure l'application de toute la gamme des dispositifs réglementaires relatifs aux médicaments, notamment les fonctions suivantes, en vertu de la législation relative aux produits pharmaceutiques :

- délivrer une autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux produits ou des variantes de produits existants ;
- procéder à des essais en laboratoire au titre du contrôle de qualité ;
- surveiller les produits après mise sur le marché dans l'éventualité de réactions indésirables ;
- fournir des informations sur les produits et inciter à une utilisation rationnelle des médicaments ;
- inspecter les lieux de production et délivrer des licences d'exploitation aux fabricants, aux grossistes et aux distributeurs dans le but de faire respecter les BPF ;
- prendre les mesures nécessaires pour faire respecter les prescriptions réglementaires ;
- surveiller la consommation des médicaments (*1*).

Autorité de réglementation rigoureuse (SRA) : organisme qui possède les compétences et les moyens pour assurer l'ensemble des fonctions qui sont celles d'une autorité chargée de faire respecter la réglementation relative aux médicaments de manière à ce que ceux-ci soient soumis à un contrôle rigoureux. L'ANNEXE 2 donne une liste de SRA qui s'inscrivent dans la politique harmonisée d'assurance de la qualité définie par les bailleurs de fonds et les organisations des Nations Unies, politique sur laquelle s'appuie le présent manuel.

Biodisponibilité : paramètre qui exprime à quelle vitesse et dans quelle proportion un principe actif est absorbé à partir d'une forme galénique et parvient jusqu'à son ou ses sites d'action (*1*). On détermine la biodisponibilité à partir de la courbe de variation de la concentration du principe actif dans la circulation générale en fonction du temps ou par son excrétion dans les urines (*3*).

Bioéquivalence : deux produits pharmaceutiques sont dits bioéquivalents s'ils sont pharmacologiquement équivalents ou si, s'agissant de produits de substitution, leur biodisponibilité, exprimée par les valeurs C_{max} et T_{max} et l'exposition totale (aire sous la courbe) après administration dans les mêmes conditions de la même dose molaire, est suffisamment voisine pour que l'on puisse considérer que leurs effets seront essentiellement identiques (*7*).

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : normes applicables aux études ou essais cliniques qui portent sur des points tels que la conception, la conduite, la surveillance, l'achèvement, l'audit de l'essai, l'analyse, le compte rendu et la documentation et qui visent à faire en sorte que ces études ou essais soient menés de manière rigoureuse tant sur le plan scientifique que sur le plan éthique et que les propriétés cliniques du produit pharmaceutique (diagnostique, thérapeutique ou prophylactique) étudié soient correctement documentées (*16*).

Bonnes pratiques de distribution (BPD) : partie de l'assurance de la qualité destinée à faire en sorte que la qualité d'un produit pharmaceutique soit maintenue grâce à un contrôle suffisant des nombreuses activités touchant la distribution (*6*).

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : partie de l'assurance de la qualité destinée à faire en sorte que les produits soient toujours produits et contrôlés conformément aux normes qui s'appliquent à l'usage auquel on les destine et aux exigences que comporte l'autorisation de mise sur le marché (*1*).

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) : système de contrôle de qualité portant sur l'organisation des études non cliniques relatives à l'innocuité d'un produit pour la santé humaine et pour l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, exécutées, surveillées, enregistrées, archivées et notifiées (*16*).

British approved name (*dénomination britannique approuvée*) **:** dénomination brève et spécifique attribuée en règle générale et par souci de commodité aux substances dont le nom chimique ou autres dénominations scientifiques sont trop compliqués pour l'usage courant. Les dénominations britanniques approuvées sont choisies ou élaborées par la Commission de la Pharmacopée britannique et publiées par le Ministère britannique de la Santé sur recommandation de la Commission des Médicaments à Usage humain sous la forme d'une liste de dénominations de substances ou d'articles mentionnée à la section 100 de la loi de 1968 sur les médicaments (*8*).

Certificat d'analyse : document où figurent les résultats de l'analyse à laquelle a été soumis un échantillon représentatif prélevé sur le lot à livrer ; il doit être équivalent au modèle OMS de certificat d'analyse (*9*).

Certificat de produit pharmaceutique : document de présentation normalisée délivré dans le cadre du système de certification de l'OMS par l'autorité nationale de réglementation du pays exportateur (voir l'annexe 1) ; il a pour objet de confirmer que le médicament sur lequel il porte est effectivement autorisé à être utilisé dans le pays d'origine.

Chargement : voir *envoi*.

Coemballé (produit) : un produit coemballé est constitué de produits pharmaceutiques distincts au nombre de deux ou davantage, qui sont conditionnés ensemble pour être distribués aux malades en une seule et même unité (*10*) ; ils comprennent les produits coblistérisés. Dans le présent manuel, les produits coemballés sont dénotés par le signe « + », par exemple « artésunate + méfloquine ».

Comprimé bicouche : comprimé contenant deux principes actifs dans deux couches distinctes, afin de réduire au minimum les interactions chimiques ou physiques entre ces deux substances.

Conditionnement : voir *emballage*.

Contrat : accord commercial qui règle la fourniture de biens ou l'exécution de travaux dans des conditions convenues entre les parties (adaptation de la référence *6*).

Contrefaçon : voir *produit pharmaceutique contrefait*.

Contrôle de qualité : désigne les échantillonnages, les analyses, les spécifications visant à s'assurer de la qualité d'un produit ainsi que la documentation relative aux procédures d'acceptation ou de rejet appliquées par les organismes d'achat en vue de vérifier que les tests nécessaires sont effectivement effectués et que les matières premières, les produits intermédiaires ou les produits finis ne sont pas acceptés pour distribution tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante (*1*).

Critères d'acceptation : éléments d'appréciation mesurables qui définissent l'acceptabilité d'un résultat. Ils peuvent prendre la forme de limites numériques, de fourchettes, etc. (*5*).

Date de péremption : date indiquée sur un récipient, sur un emballage (en général sur l'étiquette) jusqu'à laquelle, inclusivement, un produit est supposé satisfaire aux spécifications, dans la mesure où il est convenablement stocké. Cette date est établie pour chaque lot en ajoutant la durée de conservation (établie par des études de stabilité appropriées) à la date de fabrication de ce lot (*4*).

Délai avant réanalyse : période pendant laquelle un principe actif reste conforme à ses spécifications et peut, par conséquent, être utilisé pour la fabrication d'un produit pharmaceutique donné, pour autant que ce principe actif ait été stocké dans les conditions prescrites. À l'issue de cette période, tout lot de principe actif destiné à être utilisé pour la production d'un produit pharmaceutique fini doit être réanalysé afin de vérifier s'il est encore conforme aux spécifications et être alors utilisé sans délai. Un lot de principe actif peut être réanalysé à plusieurs reprises et différentes fractions de cet lot être utilisées à l'issue de chaque contrôle, aussi longtemps qu'il reste conforme aux spécifications. Pour la plupart des substances dont l'instabilité est notoire, il vaut mieux définir une durée déterminée de conservation que de fixer un délai avant réanalyse (*21*).

Dénomination commune internationale (DCI) : nom scientifique abrégé forgé à partir du nom du principe actif. C'est l'OMS qui est chargée d'attribuer des DCI aux substances pharmaceutiques (*1*).

Dérogation à l'étude de bioéquivalence : approbation du dossier (de la demande) concernant un médicament sur la base d'éléments d'appréciation autres que les résultats de tests *in vivo* (*7*).

Directives thérapeutiques standard : directives pour la prise en charge d'une pathologie déterminée dans un pays ou une institution qui sont établies sur la base des éléments d'appréciation disponibles ou des meilleures pratiques en la matière.

Dispense d'étude de bioéquivalence : voir *dérogation à l'étude de bioéquivalence.*

DMF : voir *dossier de référence.*

Document technique commun (*common technical document/CTD*) **:** modèle normalisé de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement d'un produit pharmaceutique fini par l'autorité nationale de réglementation.

Dosage : teneur en principe(s) actif(s) d'une dose unitaire (par exemple un comprimé, une gélule ou une ampoule) de produit pharmaceutique fini (adaptation de la référence *3*).

Dossier de référence (« *drug master file* » ou DMF) **:** dossier qui contient des informations détaillées sur un établissement de production, un procédé de fabrication et un produit pharmaceutique déterminés et qui est soumis à l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique pour être intégré à la demande d'autorisation de mise sur le marché (*14*).

Drug master file (DMF) : voir *dossier de référence.*

Durée de conservation : période pendant laquelle un principe actif ou un produit pharmaceutique fini est supposé rester conforme aux spécifications établies à l'issue des études de stabilité effectuées sur un certain nombre de lots de ce principe actif ou de ce produit fini. La durée de conservation sert à établir la date de péremption de chaque lot (*4*).

Échantillonnage : opération consistant à prélever une fraction représentative d'un produit pharmaceutique, conformément à une méthode statistique appropriée, dans un but déterminé, par exemple en vue de l'acceptation d'une livraison ou de la libération d'un lot.

Ef cacité : aptitude maximale d'un médicament ou d'un traitement à produire un résultat quelle que soit la dose. Un médicament satisfait aux essais d'efficacité s'il agit de manière effective à la dose testée contre la maladie pour laquelle il est prescrit. Par exemple, selon la procédure prescrite par la Food and Drug Administration des États-Unis, les essais cliniques de phase II permettent de mesurer l'efficacité et les essais de phase III de la confirmer (*3*).

Emballage : tout matériau, qui peut être imprimé, utilisé pour emballer, conditionner un produit pharmaceutique. Sont exclus de cette définition les emballages externes qui servent au transport et à l'expédition des produits. On parle d'emballage ou de conditionnement primaire ou secondaire, selon qu'il est ou non en contact direct avec le produit (*18*).

Emballage inviolable : emballage qui ne peut être ouvert sans destruction du système de fermeture ou qui est muni d'un indicateur d'effraction, c'est-à-dire d'un dispositif qui, s'il est brisé ou absent, peut raisonnablement faire penser qu'il y a visiblement eu atteinte à l'intégrité de cet emballage (modification, chapardage, ou falsification du produit pharmaceutique).

Enregistrement : désigne la procédure d'approbation exigée au niveau national comme préalable à la mise sur le marché d'un produit pharmaceutique fini.

Envoi : quantité de produits pharmaceutiques finis livrés en une fois en réponse à une demande ou à une commande ; il peut comprendre plusieurs emballages, caisses, récipients, etc. Synonymes utilisés : *livraison, expédition, chargement* (6).

Équivalence thérapeutique : on dit de deux produits pharmaceutiques finis qu'ils sont équivalents sur le plan thérapeutique s'ils sont équivalents ou interchangeables du point de vue pharmaceutique et si, une fois administrés à la même dose molaire, leurs effets sont essentiellement identiques en termes d'efficacité et d'innocuité pour autant que la voie d'administration ait été la même et conforme aux conditions stipulées sur l'étiquette. L'équivalence thérapeutique peut être prouvée par des études de bioéquivalence appropriées, par exemple des études de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie, des études cliniques ou des études *in vitro* (*7*).

Essais de stabilité : voir *tests de stabilité.*

Étiquetage : moyen d'identification d'un produit pharmaceutique qui comporte les informations suivantes : le nom du produit, les principes actifs, leur nature et leur dosage, le numéro du lot, la date de péremption, les conditions particulières de stockage ou de conservation ou les précautions à prendre pour manipuler le produit, le mode d'emploi, des avertissements et précautions diverses, le nom et l'adresse du fabricant, du fournisseur ou de l'un et de l'autre (*6*).

Étude de stabilité à long terme : étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biopharmaceutiques et microbiologiques d'un produit pharmaceutique fini ou d'un principe actif au cours et au-delà de la période prévisible de conservation ou de stockage, effectuée sur des échantillons maintenus dans les conditions de stockage mentionnées sur l'étiquette à l'endroit où le produit doit être utilisé. Les résultats obtenus servent à établir la durée de conservation (ou le délai avant réanalyse), à confirmer la durée de conservation prévue (ou le délai avant réanalyse) et à déterminer les conditions de stockage à recommander (*4*).

Études (essais, tests) de stabilité en conditions accélérées : ces essais, qui s'inscrivent dans le cadre d'un programme formel de contrôle de la stabilité, sont conçus pour augmenter, en poussant les conditions de stockage, la vitesse à laquelle le principe actif d'un produit pharmaceutique fini (PPF) se décompose chimiquement et se modifie physiquement. Les résultats ainsi obtenus, ajoutés à ceux qui sont tirés des études de stabilité à long terme, peuvent être utilisés pour évaluer les effets chimiques à long terme en dehors des conditions précitées et déterminer les conséquences d'un non-respect momentané des conditions de stockage stipulées sur l'étiquette, comme cela peut se produire lors de l'expédition. Les résultats de ces études de stabilité en accéléré ne permettent pas toujours de prévoir les modifications de nature physique (*4*).

Excipient : toute substance, autre que le principe actif et les matériaux d'emballage, destinée à être utilisée pour la fabrication d'un produit pharmaceutique et qui entre dans sa composition définitive.

Expédition : voir *envoi.*

Fabricant : entreprise qui produit, conditionne, réemballe, étiquette ou réétiquette des produits pharmaceutiques.

Fabrication : ensemble des opérations d'acquisition de matières et de produits, de production, de contrôle de qualité et de mise en circulation des produits pharmaceutiques, y compris les contrôles qui s'y appliquent (*18*).

Forme galénique : forme sous laquelle se trouve le produit pharmaceutique fini (par exemple comprimé, gélule, solution injectable) (*3*).

Forme pharmaceutique : synonyme de *forme galénique* (voir ce mot).

Formulation : composition d'une forme galénique, y compris les caractéristiques de ses matières premières et les opérations nécessaires pour sa préparation (*25*).

Fournisseur : personne ou entreprise qui livre des principes actifs ou des produits pharmaceutiques finis sur demande ; ce terme couvre les distributeurs, les fabricants et les courtiers (*6*).

Générique : voir *produit générique.*

Groupe examinateur d'experts : groupe indépendant d'experts qui indique quels sont, à son avis, les produits pharmaceutiques en attente d'approbation par une autorité de réglementation rigoureuse ou par le Programme OMS de préqualification (PQP/OMS) susceptibles d'être acquis sur des fonds du GFATM pendant la période limitée qui reste à courir avant cette approbation.

Incoterm : « terme commercial international » . Il existe un ensemble de termes commerciaux internationaux publiés par la Chambre de commerce internationale et qui sont très largement utilisés dans les transactions commerciales internationales. Ils définissent la répartition des coûts et des responsabilités entre l'acheteur et le vendeur et correspondent aux pratiques les plus récentes en matière de transport (*17*).

Innocuité : le fait pour un produit de ne causer ni dommage ni lésion, de ne produire que de rares réactions indésirables ou effets secondaires importants lorsque son mode d'emploi est adéquat et bien suivi, et de ne comporter qu'un faible risque de se montrer nocif une fois largement distribué (*3*).

Libération (d'un lot) : procédure qui autorise la mise en circulation d'un lot de principe actif, d'excipient ou de produit pharmaceutique une fois que la ou les personnes mandatées pour cette tâche ont certifié que ce lot est conforme aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché (adaptation de *18*).

Liste de médicaments essentiels : liste de médicaments qui permettent de satisfaire les besoins prioritaires d'une population en matière de soins médicaux, qui sont choisis en fonction de leur intérêt pour la santé publique, dont l'efficacité et l'innocuité est prouvée, et qui comptent parmi ceux dont le rapport coût/efficacité est le plus intéressant.

Livraison : voir *envoi.*

Lot : quantité définie d'un produit pharmaceutique fabriqué en une seule ou en une série d'opérations et, de ce fait, supposé être homogène.

Matières premières : toute substance de qualité définie utilisée pour la production d'un principe actif ou d'un produit pharmaceutique fini, à l'exclusion des matériaux d'emballage ; les principes actifs et les excipients sont également considérés comme des matières premières.

Métabolite : produit intermédiaire ou final du métabolisme, c'est-à-dire de la suite de réactions qui se produisent dans les organismes vivants pour les maintenir en vie.

Monographie : recueil de textes normalisés soigneusement choisis accompagnant des méthodes d'analyse qui peuvent être utilisées pour évaluer l'intégrité des produits pharmaceutiques finis et de leurs matières premières. Ces normes, si elles sont respectées, permettent d'assurer la qualité d'un produit en termes d'identité, de pureté, de dosage, de conditionnement, de stockage et d'étiquetage. Ces monographies sont publiées dans les pharmacopées (*3*).

Nom de marque (nom de spécialité) : marque déposée attribuée à un produit pharmaceutique par son fabricant (au contraire de la dénomination générique).

Nom générique : dénomination approuvée ou dénomination commune internationale (DCI) attribuée à un médicament par l'OMS (*3*).

Numéro de lot : combinaison particulière de chiffres, de lettres ou encore de chiffres et de lettres permettant d'identifier spécifiquement un lot, par exemple sur une étiquette, dans un dossier et sur les certificats d'analyse correspondants (*6*).

Organisme d'achat : toute organisation qui achète ou acquiert d'une manière ou d'une autre un produit pharmaceutique, un vaccin ou tout autre médicament à usage humain (*1*). Dans le présent manuel, ce terme désigne un organisme spécialisé, généralement à but non lucratif, appartenant

au système des Nations Unies ou au secteur des ONG, qui achète des antipaludéens à base d'artémisinine ou qui, à un autre titre, participe à la préqualification, à l'acquisition, au stockage ou à la distribution de ces produits.

Parentéral : se dit d'un usage ou d'une administration autre que par les voies digestives, par exemple par injection, perfusion ou implantation dans le corps (*13*).

Pharmacopée : ouvrage qui renferme la liste officielle des monographies et des normes admises en matière d'activité, de pureté, d'emballage et d'étiquetage des produits pharmaceutiques. Les pharmacopées les plus largement utilisées sont la *Pharmacopée internationale*, la *Pharmacopée des États-Unis*, la *Pharmacopée britannique*, la *Pharmacopée japonaise* et la *Pharmacopée européenne*. D'autres pays peuvent avoir leur propre pharmacopée (*3*).

Préqualification : aux fins du présent manuel, ce terme désigne la procédure normalisée d'évaluation de la qualité suivie par l'OMS pour se prononcer sur l'acceptabilité de principe des produits pharmaceutiques que les organismes des Nations Unies se proposent d'acquérir. Les organismes qui s'appuient sur les informations générées par le processus de préqualification ont encore un certain nombre d'autres dispositions à prendre avant l'achat, à savoir s'assurer de la stabilité financière, de la bonne réputation du fournisseur et de sa capacité à livrer les quantités requises, de la sécurité du circuit d'approvisionnement, de l'exécution effective des contrôles avant expédition, etc. (*19*). L'OMS dispose d'un programme spécialement chargé d'appliquer cette procédure : le Programme OMS de préqualification (PQP/OMS, **http://www.who.int/prequal**).

Princeps : voir *produit pharmaceutique princeps.*

Principe actif (on dit aussi substance active) : substance ou composé destiné à entrer dans la fabrication d'un PPF et qui est responsable de son activité pharmacologique (*1*).

Produit : aux fins du présent manuel, désigne un produit pharmaceutique fini.

Produit coblistérisé : association médicamenteuse conditionnée sous un seul blister (en une seule plaquette thermoformée) contenant deux médicaments (ou plus) sous des blisters distincts (adaptation de la référence *11*). Dans le présent manuel, les produits coblistérisés sont dénotés par le signe « + », par exemple « artésunate + amodiaquine ».

Produit coformulé : produit contenant deux principes actifs ou davantage sous la même forme galénique (par exemple comprimés, gélules, suspension ou solution injectable). Les formes galéniques solides qui contiennent deux principes actifs dans des couches séparées sont appelés comprimés bicouche. Dans le présent manuel, les principes actifs coformulés sont dénotés par le signe « – », par exemple « artéméther–luméfantrine ».

Produit de comparaison : produit pharmaceutique fini auquel il est possible de substituer un générique dans la pratique clinique (les deux produits sont supposés être interchangeables) ; en général, il s'agit du produit princeps dont l'efficacité, l'innocuité et la qualité sont bien établies. Le choix du produit de comparaison est habituellement arrêté au niveau national par l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique (*7*).

Produit générique : produit pharmaceutique qui est la stricte copie d'un produit original (le produit princeps ou produit innovant). Le produit générique et le produit princeps sont habituellement destinés à être interchangeables. Il est généralement fabriqué sans licence du fabricant original et mis sur le marché une fois que le brevet du produit princeps est tombé dans le domaine public ou que les autres droits d'exclusivité sont échus. Ce type de produit peut être commercialisé sous des formes galéniques et à des dosages différents de ceux du produit original. Il ne faut pas confondre « produit générique » et « nom générique ». Un produit générique peut être mis sur le marché soit sous sa DCI approuvée, soit sous un nom de marque (nom de spécialité) (*1*).

Produit original : voir *produit pharmaceutique innovant.*

Produit pharmaceutique contrefait : produit dont l'identité[1] et l'origine alléguées[2] sont fausses ;[3] cette falsification peut concerner le produit lui-même, ainsi que les informations figurant sur son récipient ou autre type d'emballage et sur son étiquette. Les contrefaçons peuvent toucher aussi bien des spécialités que des génériques. Les produits contrefaits peuvent contenir des principes actifs et constituants qui conviennent,[4] des principes actifs et constituants qui ne conviennent pas, être dépourvus de principes actifs, ne pas contenir ces principes actifs à la dose voulue ou encore être conditionnés dans un emballage falsifié. La contrefaçon de produits médicaux n'est pas du même ordre que la violation d'un brevet ou qu'un litige en la matière. Les produits médicaux (qu'il s'agisse de génériques ou de spécialités) qui n'ont pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans un pays donné mais qui sont autorisés ailleurs ne sont pas considérés comme des produits contrefaits. Il ne faut pas confondre contrefaçon et non-conformité d'un lot, qualité insuffisante, non-respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des bonnes pratiques de distribution qui peuvent se produire avec un produit parfaitement licite (*12*). (Voir également PRODUIT NON CONFORME.)

Produit pharmaceutique fini (PPF) : produit qui est passé par tous les stades de la production, y compris le conditionnement dans son récipient ou emballage final et avec son étiquette définitive ; peut contenir un ou plusieurs principes actifs (*10*).

Produit pharmaceutique innovant : produit pharmaceutique fini qui a été le premier à recevoir son autorisation de mise sur le marché (habituellement en tant que médicament breveté) sur la base d'une efficacité, d'une innocuité et d'une qualité attestées conformément aux prescriptions en vigueur au moment où l'AMM a été délivrée. Lorsqu'une substance existe depuis de nombreuses années, on peut se trouver dans l'impossibilité d'identifier le produit innovant (*1*).

Produit pharmaceutique interchangeable : produit qui est équivalent, sur le plan thérapeutique, à un produit de comparaison, ces deux produits étant interchangeables dans la pratique clinique (*7*).

Produit pharmaceutique non conforme : spécialité pharmaceutique ou générique parfaitement licite mais qui ne répond pas aux normes généralement admises au niveau national ou international en termes de qualité, de pureté, de dosage ou de conditionnement (*3*).

Produit pharmaceutique princeps : voir *produit pharmaceutique innovant*.

Récipient : désigne ce qui sert au conditionnement, à l'emballage d'un produit pharmaceutique. Il peut s'agir d'un récipient ou emballage primaire ou secondaire ou encore d'un récipient destiné au transport. Il est dit « primaire » s'il est destiné à être en contact direct avec le produit et « secondaire » s'il n'est pas destiné à être en contact direct avec ce dernier (*6*).

Solvant résiduel : solvant organique utilisé ou généré au cours de la fabrication d'un principe actif, d'un excipient ou d'un produit pharmaceutique fini et qui n'est pas totalement éliminé au cours de la production.

Spécifications (pharmaceutiques) : liste de tests, d'épreuves, d'essais, de références à des méthodes d'analyse et de critères d'acceptation (limites numériques, fourchettes, etc.) applicables aux épreuves indiquées. Ces spécifications constituent les critères auxquels un principe actif ou un produit pharmaceutique fini doit répondre pour être jugé approprié à l'usage auquel on le destine (*4*).

---

[1] La contrefaçon d'un produit pharmaceutique est une action frauduleuse commise délibérément. Toute intention délictueuse ou tout comportement négligent seront pris en compte aux fins de sanction lors de la procédure légale.

[2] C'est-à-dire toute allégation trompeuse portant sur le nom, la composition, le dosage ou d'autres éléments.

[3] C'est-à-dire toute allégation trompeuse portant sur le fabricant, le pays de fabrication, le pays d'origine, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou les différentes étapes de la distribution.

[4] S'applique à tous les constituants d'un produit médical.

Stabilité : aptitude d'un produit pharmaceutique à maintenir ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites déterminées pendant sa durée de conservation.

Substance de référence : substance chimique homogène et dûment authentifiée qui est destinée à être utilisée lors d'essais de nature chimique ou physique au cours desquels ses propriétés sont comparées à celles du produit à expertiser, et qui doit être suffisamment pure pour cet usage (*20*).

Test de dissolution : épreuve destinée à déterminer la quantité de principe(s) actif(s) qui est libérée à partir d'une forme galénique solide, comme un comprimé ou une gélule, dans un volume connu de milieu dissolvant et pendant une durée prédéterminée (*13*).

Tests de stabilité : études de stabilité à long terme, de durée intermédiaire ou en accéléré effectuées sur des lots conformément au protocole expérimental prescrit afin d'établir ou de confirmer le délai avant réanalyse (ou la durée de conservation) d'un principe actif ou d'un produit pharmaceutique fini (*4*).

Validation : démonstration, notamment sur la base de documents, qu'un procédé, un mode opératoire ou une méthode donne effectivement et systématiquement les résultats attendus (*22*).

Zone IV : zone climatique définie par l'OMS afin d'étudier la stabilité des produits pharmaceutiques finis sous les climats chauds et humides. Pour la zone climatique IVa, les études de stabilité à long terme se font à 30 °C et avec 65 % d'humidité relative ; pour la zone climatique IVb, elles se font à 30 °C et avec 75 % d'humidité relative.

Finalité, destinataires et objectifs du manuel

Le présent manuel se propose de servir de guide pour l'acquisition d'antipaludéens à base d'artémisinine sûrs, efficaces et de qualité garantie qui satisfassent à des normes de qualité rigoureuses consacrées par des accords internationaux. Ces normes figureront dans les critères de qualité harmonisés applicables à ces médicaments qui ont fait l'objet d'un accord entre le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (GFATM), l'UNICEF, UNITAID, l'Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme, la Banque mondiale et l'OMS, sous réserve de leur adoption par ces organismes aux fins de leurs politiques respectives en matière d'achats.

Au nombre des destinataires de ce manuel figurent les directeurs de programme, les responsables des achats, les personnels de santé et les gestionnaires des circuits de distribution qui ont la charge d'acquérir et de distribuer des antipaludéens à base d'artémisinine (notamment les associations thérapeutiques et les suppositoires ou solutions injectables à base d'artémisinine).

Le présent manuel reprend, sous une forme simple et pratique, les informations contenues dans un certain nombre de publications consacrées à la qualité des médicaments, qui ne sont facilement accessibles qu'aux organismes d'achat spécialisés. Il s'efforce de mieux faire comprendre les aspects suivants de l'acquisition de médicaments :

- médicaments recommandés dans les directives thérapeutiques fondées sur des données factuelles ;
- problèmes courants posés par la qualité des antipaludéens à base d'artémisinine ;
- données élémentaires relatives à la qualité des produits pharmaceutiques ;
- spécifications types relatives aux produits ;
- documents fournis à l'appui de la qualité des produits pharmaceutiques ;
- rôle, principes et méthodes du contrôle de qualité.

Le manuel ne porte pas sur les aspects généraux de l'acquisition des médicaments qui sont très largement abordés dans d'autres documents (*1–3*). Le document cité en position (*1*) de la bibliographie est un ouvrage de référence reconnu qui est utilisé par de nombreux donateurs ainsi que par les organismes des Nations Unies (*disponible seulement en langue anglaise*).

Organisation du manuel

- L'ouvrage s'ouvre sur une liste d'**abréviations** et un **glossaire** de termes techniques.
- La **liste de contrôle** qui figure au début du manuel répertorie les **16 étapes** que comporte l'acquisition d'antipaludéens à base d'artémisinine de qualité garantie et désigne les personnes ou les instances qui sont généralement responsables de chacune de ces étapes.
- Les **étapes 1 à 16** sont analysées en détail dans les sections suivantes du manuel avec des informations sur les questions d'innocuité et d'efficacité (ÉTAPE **1**), sur les spécifications auxquelles doivent répondre les produits (ÉTAPE **4**) et sur la qualité pharmaceutique (ÉTAPES **6** et **8**).



- ***Les parties du texte qui sont en italique et en gras accompagnées d'une flèche*** (***symbole*** ➔) proposent des solutions aux problèmes mentionnés dans la section correspondante.
- Les **encadrés** contiennent des exemples en rapport avec le texte et d'autres informations intéressantes (signalées par un N.B.). Les SOURCES D'INFORMATION SUR INTERNET et les LECTURES RECOMMANDÉES figurent en fin de section.
- **LES TERMES À UTILISER POUR LES RECHERCHES SUR INTERNET** sont indiqués s'il y a lieu ; on peut les taper dans la boîte de recherche de Google™ ou d'autres moteurs de recherche pour trouver les pages correspondantes de la toile, même lorsque l'adresse du site a changé.
- Les instructions invitant le lecteur à consulter des sections déterminées du manuel figurent en **GRAS ET EN LETTRES CAPITALES.**
- Les **références** sont indiquées par un chiffre entre parenthèses (*x*) et sont récapitulées dans la bibliographie qui figure avant les annexes. Le manuel donne également l'adresse Internet des documents consultables en ligne.
- Les **annexes** sont des exemples de conventions ou de modèles utilisés pour l'assurance de la qualité lors de l'acquisition de produits pharmaceutiques.
- Un **index** figure à la fin du manuel.

Introduction

Pourquoi la qualité des antipaludéens à base d'artémisinine est importante

La qualité est l'un des aspects les plus importants de la fabrication et de l'acquisition des médicaments. Les mesures d'assurance de la qualité qui sont prises tout au long du circuit de distribution ont pour but de faire en sorte que chaque lot d'un produit pharmaceutique fini (PPF) qui est acquis ait été fabriqué conformément à des normes de qualité approuvées. Les médicaments de mauvaise qualité mettent en danger la santé et la vie des malades. Ils entament la crédibilité des programmes de soins et accroissent la charge qui pèse sur le système de santé.

La qualité des antipaludéens à base d'artémisinine est particulièrement importante, car l'utilisation de produits médiocres sans efficacité ni sécurité d'emploi pour traiter le paludisme peut se révéler dommageable. Si l'on expose les parasites à une concentration sanguine insuffisante d'antipaludéens, on favorise la survie et la multiplication des plasmodies résistantes, ce qui contribue à l'apparition et à la propagation des souches pharmacorésistantes.

Plus de la moitié de la population mondiale est exposée au risque de paludisme. On estime que plus de 250 millions de cas surviennent chaque année. Le paludisme provoque, selon les estimations, quelque 860 000 décès par an dont 85 % chez l'enfant (*23*). Grâce à l'artémisinine et à ses dérivés, qui constituent une classe d'antipaludéens très efficaces et bien tolérés, le traitement du paludisme s'est métamorphosé au cours des dernières années. L'efficacité de ces médicaments doit être sauvegardée car aucune nouvelle classe d'antipaludéens ne devrait faire son entrée sur le marché, tout au moins au cours de la prochaine décennie (*24*).

La qualité des antipaludéens à base d'artémisinine n'est donc pas négociable, et c'est le premier élément qui doit entrer en ligne de compte lors de l'acquisition de ces produits. Si l'on veut que les médicaments à base d'artémisinine conservent leur efficacité, il faut sélectionner des produits à la fois sûrs et efficaces, veiller à ce que chaque lot soit soumis à une procédure d'assurance de la qualité, depuis l'élaboration des matières premières jusqu'aux points de vente en passant par la fabrication et les circuits de distribution. Les malades doivent également utiliser correctement ces médicaments. Il est également important de disposer de bons produits de diagnostic car un diagnostic erroné peut avoir des répercussions sur les prévisions d'achats de médicaments, avec pour conséquence des réserves insuffisantes ou excessives, la péremption des stocks et le gaspillage des ressources financières.

Assurer la qualité des antipaludéens à base d'artémisinine : les problèmes que cela pose

Extraction à partir de la matière végétale brute

L'artémisinine est produite à partir d'*Artemisia annua* (armoise annuelle), une plante médicinale traditionnellement utilisée en Chine dont la maturation prend 6 à 8 mois entre la plantation et la récolte. La matière végétale brute est d'une qualité très variable, en fonction de la région et des modalités de culture (notamment son exposition aux pesticides) ainsi que de la cueillette et du stockage des plantes qui doivent être conservées au frais. La production d'antipaludéens à base

d'artémisinine suppose une planification et une logistique qui ne vont pas sans difficultés et qui peuvent prendre du temps.

➤ ***Les antipaludéens à base d'artémisinine peuvent ne pas être toujours rapidement disponibles. Le processus d'acquisition doit donc commencer au moins 6 à 9 mois avant la réception des médicaments.***

Instabilité chimique

L'artémisinine et ses dérivés – c'est-à-dire l'artéméther, l'artésunate, la dihydroartémisinine (artémimol) et l'artémotil (antérieurement connu sous le nom d'artééther) – sont tous chimiquement instables. C'est un facteur qui contribue à leur efficacité antipalustre mais qui pose des problèmes pour la fabrication de certaines formes galéniques, notamment les comprimés coformulés. C'est la raison pour laquelle on a conçu des comprimés bicouche qui permettent de séparer les uns des autres les principes actifs comme l'artésunate et l'amodiaquine.

L'instabilité des artémisinines reste un problème constant même après la fabrication ; en effet, tout au long de leur durée de conservation, ces produits peuvent être facilement détériorés par une température ou une humidité trop fortes.

➤ ***Les médicaments à base d'artémisinine sont difficiles à produire. Il est donc nécessaire d'analyser la documentation relative aux produits avant de choisir les produits pharmaceutiques finis (voir ÉTAPE 8).***

➤ ***L'emballage primaire doit protéger efficacement le produit de l'humidité et de l'air. Comme un emballage ne peut à lui seul protéger un médicament qui serait soumis pendant une longue période à des températures élevées, il faut que les produits soient transportés et stockés avec le plus grand soin (voir ÉTAPE 14).***

Documentation attestant de la qualité

Les produits pharmaceutiques à base d'artémisinine ont tout d'abord été mis au point et commercialisés en Chine au cours des années 1970. Dans les pays qui possèdent une industrie pharmaceutique établie de longue date et où le contrôle des médicaments est très rigoureux, rares sont les autorités de réglementation pharmaceutiques qui ont l'expérience de ces composés. Le Programme OMS de préqualification des médicaments (PQP/OMS) a relevé un certain nombre de points litigieux en ce qui concerne la qualité des dossiers soumis par les fabricants de médicaments antipaludéens.

➤ ***Les organismes d'achat doivent exiger des fabricants qu'ils fournissent une documentation attestant que leurs produits sont conformes aux normes établies par le PQP/OMS ou par une autorité de réglementation rigoureuse (SRA) (voir ÉTAPE 6).***

Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Le respect de bonnes pratiques de fabrication n'est pas de règle chez tous les producteurs. Parmi les problèmes fréquemment rencontrés, on peut citer l'insuffisance des vérifications préalables portant sur les locaux, le matériel, les méthodes de travail et les diverses procédures, l'utilisation de procédés de fabrication, de méthodes de décontamination et d'analyse non validés, l'insuffisance des contrôles portant sur les matières premières et les matériaux d'emballage – toutes négligences qui sont susceptibles d'entraîner une contamination (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, de la préparation et du stockage des produits) – et, également, un manque d'uniformité dans l'étiquetage.

➤ ***La certification des BPF est un point important du processus d'achat des antipaludéens à base d'artémisinine. Les certificats de BPF ne sont pas tous la traduction de normes identiques en ce qui concerne le contrôle des procédés de fabrication et des principes actifs (voir ÉTAPE 6).***

Complexité des filières d'acquisition

S'agissant des médicaments antipaludéens, la filière d'approvisionnement est très fragmentée et le secteur privé y prend une part considérable. Les produits sont acheminés en passant par divers niveaux d'acquisition (voir **FIGURE 1**) et les autorités nationales de réglementation n'ont qu'un contrôle limité sur les produits qui circulent sur le marché, notamment au sein du secteur privé.

➤ ***Les instances compétentes en matière d'achat peuvent contribuer à assurer la qualité des produits qu'elles acquièrent. Elles doivent connaître les éléments qui déterminent la qualité des produits ainsi que leurs spécifications, et il leur appartient également de surveiller et d'évaluer cette qualité à chacune des 16 étapes du processus d'acquisition qui sont exposées dans le présent manuel.***

Figure 1. Les différents niveaux d'acquisition des antipaludéens à base d'artémisinine

	Secteur privé	Organisation non gouvernementale	Secteur public	
	Acheteurs internationaux, par exemple			
Fabricants	Courtiers, agents, fournisseurs	Services d'achat	Achat au niveau central ou régional	Donateurs
	Acheteurs au premier niveau, par exemple			
	Grossistes, fournisseurs	Programmes thérapeutiques	Ministères de la santé ou des finances	
	Distributeurs, par exemple			
	Distributeurs régionaux	Entrepôts	Magasins et dépôts de fournitures médicales	
	Détaillants, revendeurs, par exemple			
	Hôpitaux, centres de soins, médecins propharmaciens, commerces de détail pharmacies	Centres de soins	Hôpitaux, centres de soins	
	Malades			

↓ Délivrance des médicaments

↑ Flux de fonds

Produits non conformes ou contrefaits

L'assurance de la qualité repose sur une conception correcte des produits et un contrôle rigoureux des principes actifs et excipients qui entrent dans la composition des médicaments, contrôle qui s'applique également à tous les processus, transports et essais ou analyses dont ils font l'objet pendant et après la fabrication. La non-conformité d'un produit résulte de défauts dans le processus de fabrication. Dans un marché mondialisé, où la concurrence est de plus en plus dure et la demande en augmentation, les producteurs sont à la peine pour maîtriser tous les aspects du processus de fabrication.

La contrefaçon est un genre particulier de non-conformité, qui consiste à apposer délibérément et frauduleusement au produit un étiquetage trompeur quant à son origine et à son contenu dans le but d'en tirer un profit. Les spécialités pharmaceutiques tout comme les génériques peuvent faire l'objet de contrefaçons. Ce peut sans doute être le cas des produits à base d'artémisinine et cela pour plusieurs raisons : ils sont très largement utilisés dans des pays où les contrôles réglementaires tendent à un certain laxisme ; leurs circuits de distribution sont très variés et donc difficiles à contrôler ; enfin, ce sont des produits relativement chers qui circulent en grandes quantités, ce qui permet aux contrefacteurs d'escompter des profits importants. D'après certaines enquêtes, il semblerait que 38 à 53 % des artésunates achetés en magasin sur la partie continentale de l'Asie du Sud-Est sont des produits contrefaits (*26*) ; en Afrique, on fait également état de contrefaçons touchant des dérivés de l'artémisinine et des ACT. Le Groupe spécial international de lutte contre la contrefaçon des produits médicaux (IMPACT) mis sur pied par l'OMS collabore avec les gouvernements, l'industrie et les organisations internationales afin de combattre la contrefaçon des médicaments (*12*).

Pour se protéger contre l'acquisition de produits pharmaceutiques non conformes, il existe deux lignes de conduite fondamentales :

- la vérification des mesures d'assurance de la qualité dont un produit fait l'objet pendant toute sa durée de conservation et qui figurent dans la documentation relative à ce produit (se reporter à l'**ANNEXE 3** qui indique, par un exemple, la façon de procéder pour obtenir cette documentation aux fins de vérification ; et
- le contrôle de qualité au moyen de divers essais et analyses (voir les **ÉTAPES 11** et **13**) constitue un garde-fou supplémentaire qui permet de repérer les produits non conformes qui peuvent alors être retournés ou rappelés.

➔ ***De bonnes pratiques en matière d'achat et de distribution peuvent contribuer à garantir aux malades l'accès à des antipaludéens abordables et de bonne qualité.***

Financement

Les antipaludéens à base d'artémisinine sont coûteux, aussi importe-t-il de veiller à ce qu'ils soient achetés dans des conditions favorables. Ces achats sont souvent financés grâce à des fonds octroyés par divers donateurs représentant une grande variété d'organisations.

➔ ***Les modalités, la durée et les conditions de financement peuvent varier d'un donateur à l'autre, et il faut veiller à leur coordination et à leur respect lors de l'acquisition des produits.***

Liste de contrôle pour l'acquisition des produits

La liste de contrôle ci-dessous énumère les principales étapes de l'acquisition d'antipaludéens de qualité garantie à base d'artémisinine. Les sections suivantes du manuel donnent des informations plus détaillées sur chacune des étapes de cette liste. Dans la pratique, l'ordre des différentes étapes ne sera pas nécessairement celui qui est donné dans la liste et il n'est pas non plus nécessaire de repasser par la totalité des étapes pour chaque soumission.

ÉTAPE 1.

Choisir des antipaludéens sûrs et efficaces	*Instance compétente*
• Sélectionner les médicaments conformément aux *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*, aux directives nationales standard en matière de traitement et en fonction des besoins des programmes.	Ministère de la Santé, directeur des programmes nationaux de lutte antipaludique

ÉTAPE 2.

Estimer les besoins	*Instance compétente*
• Examiner les possibilités d'une estimation quantitative conjointe. • Estimation quantitative du nombre de cures antipalustres nécessaires en fonction des données sur la consommation et la morbidité. • Prévoir le nombre d'emballages nécessaires en se basant sur les fonds disponibles. • Préparer le calendrier de livraison en fonction de la durée de conservation et des capacités de stockage et de distribution.	Directeurs de programme, service de gestion des achats en collaboration avec, par exemple, les responsables du système d'information sanitaire et des services financiers de l'administration

ÉTAPE 3.

Obtenir le financement	*Instance compétente*
• Calculer le coût total probable de l'acquisition et de la distribution de la quantité nécessaire de médicaments (à déterminer lors de l'**ÉTAPE 2**). • Identifier les sources de financement et obtenir les fonds (budget national, subventions, donateurs).	Directeurs de programme, en consultation avec le ministère de la santé

ÉTAPE 4.

Définir les spécifications du produit	*Instance compétente*
• Établir la liste des formes galéniques demandées (voir l'**ÉTAPE 1**). • Établir la liste des spécifications et des documents à présenter pour attester de la conformité des produits.	Spécialistes techniques (dans le domaine pharmaceutique) qui apportent leur concours pour l'**ÉTAPE 5**

ÉTAPE 5.

Choisir le mode d'acquisition et préparer la documentation pour les appels d'offres	*Instance compétente*
• Déterminer la forme et l'ampleur des appels d'offres. • Préparer la documentation relative aux appels d'offres, lancer les appels d'offres et donner des instructions aux soumissionnaires, indiquer les conditions, y compris les spécifications techniques et l'échéancier. • Coordination avec les spécialistes techniques chargés de l'**ÉTAPE 4**	Service de gestion des achats

ÉTAPE 6.

Appels d'offres	*Instance compétente*
• Identifier et contacter les fournisseurs potentiels de produits évalués de manière rigoureuse (approuvés par le PQP/OMS ou une SRA) en procédant de manière équitable et transparente. • S'il n'y a pas suffisamment de tels produits sur le marché, rechercher des fournisseurs potentiels d'autres produits équivalents et leur transmettre les appels d'offres de manière équitable et transparente.	Service de gestion des achats en consultation avec des spécialistes de la réglementation et des produits pharmaceutiques

ÉTAPE 7.

Examen des soumissions et de leur validité	*Instance compétente*
• Procéder à une évaluation préliminaire des offres en fonction des critères prédéterminés. • Examiner les dossiers des fournisseurs, les renseignements d'ordre administratif et le statut d'autorisation de mise sur le marché.	Service de gestion des achats

ÉTAPE 8.

Évaluation de la qualité des produits	*Instance compétente*
• Recenser les offres qui satisfont entièrement aux spécifications techniques.	Responsables de l'assurance de la qualité (pharmaciens, spécialistes des produits pharmaceutiques)

ÉTAPE 9.

Évaluation commerciale des soumissions	*Instance compétente*
• Parmi les soumissions qui ont été recommandées sur la base de l'évaluation technique, choisir celle qui paraît la plus intéressante sur le plan du service, du financement et de la logistique. • L'évaluation des soumissions doit se fonder sur les critères mentionnés dans la documentation relative aux appels d'offres (voir l'**ÉTAPE 4**).	Service de gestion des achats

ÉTAPE 10.

Contrats	*Instance compétente*
• Sur la base de la documentation relative aux appels d'offres (voir l'**ÉTAPE 5**) et des résultats de l'évaluation des offres, préparer des contrats avec le ou les fournisseurs retenus. • Indiquer s'il y a des exigences particulières ou supplémentaires pour le pays de destination, par exemple d'ordre linguistique ou relatives à l'emballage. *Note :* Éviter les contrats de longue durée dans le cas de produits qui n'ont pas été préqualifiés par le PQP/OMS ou qui ne sont pas agréés par une SRA afin d'avoir davantage de possibilités pour un réexamen de la qualité.	Service de gestion des achats, pour le compte du ministère de la santé, et fournisseur, sur la base d'un mémorandum d'accord

ÉTAPE 11.

Inspection et contrôle de qualité avant expédition	*Instance compétente*
• Déterminer quelles sont les possibilités de procéder à un contrôle de qualité conjoint. • Passer un contrat avec un laboratoire (de préférence préqualifié par l'OMS ou accrédité selon la norme ISO-17025) en faisant jouer la concurrence. • Assurer le prélèvement d'échantillons, le contrôle des lots, le traitement et la communication des résultats conformément aux procédures convenues et aux exigences des bailleurs de fonds.	Service de gestion des achats (passation du contrat) et service d'assurance de la qualité (contribution technique)

ÉTAPE 12.

Bureau de dédouanement et réception	*Instance compétente*
• Dans le cas d'achats sur le marché international, se concerter avec le fournisseur, le destinataire ou son consignataire et avec le personnel du bureau d'entrée avant chaque expédition. • Lors de la réception, vérifier si les produits correspondent bien aux commandes et aux spécifications. • Si ces derniers le demandent, indiquer aux programmes et aux bailleurs de fonds quel a été l'aboutissement de cette acquisition.	Section compétente du service des achats chargée de la logistique, de la réception des marchandises, du contrôle des stocks et des comptes rendus

ÉTAPE 13.

Contrôle de qualité après expédition	*Instance compétente*
• Déterminer quelles sont les possibilités de procéder à un contrôle de qualité conjoint. • Passer un contrat avec un laboratoire (de préférence préqualifié par l'OMS ou accrédité selon la norme ISO-17025) en faisant jouer la concurrence. • Assurer le prélèvement d'échantillons, le contrôle des lots, le traitement et la communication des résultats conformément aux procédures convenues et aux exigences des bailleurs de fonds.	Responsables des achats et service d'assurance de la qualité, en collaboration avec l'autorité nationale de réglementation

ÉTAPE 14.

Stockage et distribution	*Instance compétente*
• Se concerter avec les personnes chargées du contrôle des stocks ou avec le personnel de l'entrepôt qui assure le stockage et la distribution des médicaments conformément aux bonnes pratiques en la matière.	Les responsables de l'évaluation technique (voir l'**ÉTAPE 8**) doivent prévenir le personnel de l'entrepôt en cas de conditions de stockage particulières à observer.

ÉTAPE 15.

Surveillance des prestations du fournisseur	*Instance compétente*
• Vérifier qu'au cours du temps, les livraisons correspondent bien aux commandes. • Tenir un registre des délais de livraison et des autres points concernant le processus d'acquisition.	Service d'assurance de la qualité relevant du service des achats Magasinage

ÉTAPE 16.

Surveillance des variations	*Instance compétente*
• Veiller à ce que les livraisons restent conformes aux spécifications contractuelles. • En cas de changement constaté, intervenir conformément aux termes du contrat.	Service de gestion des achats

ÉTAPE 1.

Choisir des antipaludéens sûrs et efficaces

Un traitement efficace constitue la pierre angulaire de la lutte contre le paludisme. Le choix des antipaludéens doit se baser sur les meilleures données cliniques existantes. La recherche a abouti aux constatations suivantes :

- Une résistance généralisée à tous les antipaludéens classiques (comme la chloroquine et l'association sulfadoxine + pyriméthamine) s'observe depuis les dernières décennies dans la plupart des régions d'endémie.
- Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) constituent actuellement le seul moyen efficace de traiter un paludisme sans complications.
- De mauvaises associations, des doses inadaptées et la monothérapie sont autant de facteurs qui favorisent la résistance, de sorte que les médicaments vont finir par ne plus servir à rien.

➔ ***Aux fins de la lutte contre le paludisme et pour réduire au minimum le risque d'apparition d'une nouvelle résistance, le personnel du programme thérapeutique doit choisir des antipaludéens sûrs et efficaces et faire en sorte qu'ils soient correctement utilisés, c'est-à-dire conformément aux recommandations de l'OMS et aux directives nationales.***

1.1 Directives de l'OMS

L'OMS a formulé des directives thérapeutiques standard (*27*) et établi une liste de médicaments essentiels (*28*) pour aider les pays à définir une politique nationale de traitement du paludisme. Les Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme sont formulées et réexaminées périodiquement par des professionnels de la santé représentant une vaste palette de compétences, et elles sont mises à jour tous les deux ans environ. Les antipaludéens recommandés sont ceux pour lesquels on possède actuellement des preuves suffisantes de leur efficacité et de leur innocuité et qui vont vraisemblablement conserver leur efficacité au cours des 3 à 5 prochaines années. Les directives contiennent des recommandations simples et faciles à respecter que l'on peut efficacement adapter et mettre en œuvre dans la plupart des situations. Dans les futures éditions, on prendra également en compte le rapport coût/efficacité des diverses options thérapeutiques à la lumière des changements intervenus sur le marché des ACT.

Les médicaments qui sont recommandés dans les directives de l'OMS se retrouvent dans la liste modèle OMS des médicaments essentiels (*28*). Depuis octobre 2007, il existe également une liste modèle des médicaments essentiels destinés à l'enfant (*29*). Les médicaments essentiels sont ceux qui répondent aux besoins prioritaires de la population en matière de soins et tout système de santé qui fonctionne normalement doit les détenir en permanence, en quantité suffisante et sous les formes galéniques appropriées. Ces produits doivent être de qualité garantie et accompagnés des informations nécessaires et être délivrés à un prix qui soit à la portée des particuliers et de la collectivité.

Les antipaludéens actuellement recommandés par l'OMS sont répertoriés au **Tableau 1**. L'association dihydroartémisinine-pipéraquine s'est révélée sans danger et efficace lors d'essais de grande ampleur effectués en Asie et en Afrique, et on l'a ajoutée à la liste des ACT recommandées. L'OMS

recommande d'utiliser cette formule pour faire face à la résistance à l'artémisinine qui commence à se manifester à la frontière entre le Cambodge et la T aïlande (*30*). On a aussi recours à la quinine pour traiter les formes graves de paludisme et également en cas d'échec thérapeutique.

Pour contenir la progression de la résistance, il faut éviter de proposer en monothérapie des dérivés de l'artémisinine ou d'autres substances entrant dans la composition des ACT, sauf si ces produits sont présentés sous des formes galéniques administrables par voie rectale ou parentérale pour traiter une forme grave de paludisme. Les monothérapies orales à base d'artémisinine doivent être retirées du marché. Les ACT doivent être achetées et distribuées sous un emballage qui améliore l'observance du traitement par le malade et contribue à une utilisation rationnelle de ces médicaments. Les associations fixes sont à privilégier. Les ACT sont également des schizonticides efficaces contre des espèces telles que *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*. Les ACT n'empêchent pas les rechutes de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* et pour le traitement radical du paludisme à *P. vivax*, les ACT doivent être administrées en association avec de la primaquine. Dans beaucoup d'endroits, l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine n'est pas efficace contre le paludisme à *P. vivax*. Les cas graves de paludisme à *P. vivax* doivent être traités de la même manière qu'un paludisme à falciparum grave ou avec complications.

Les pays ont la possibilité d'adapter les directives thérapeutiques de l'OMS ainsi que la liste modèle des médicaments essentiels pour leur propre usage, en utilisant des stratégies appropriées d'exécution et de mise à l'échelle. Il faut toujours se reporter à la dernière version des directives.

➔ ***Les Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme (27), la liste des médicaments essentiels (28) et la liste des médicaments essentiels destinés à l'enfant (29) correspondent aux données scientifiques existantes. Les pays doivent s'inspirer de ces documents pour choisir leurs antipaludéens.***

SOURCES D'INFORMATION SUR INTERNET

- Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme
  http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9241546948/en/index.html (en anglais)
  Termes à utiliser pour la recherche : **« directives pour le traitement du paludisme »**
- OMS. Listes modèles des médicaments essentiels
  http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/
  Termes à utiliser pour la recherche : **« liste modèle des médicaments essentiels »**

Tableau 1. Médicaments recommandés par l'OMS pour le traitement du paludisme			
Principe(s) actif(s) dans la ou les formes galéniques disponibles	**Paludisme à falciparum sans complications**	**Échec thérapeutique**	**Paludisme grave**
Artéméther-luméfantrine par voie orale	✓	✓*	
Artésunate + – amodiaquine par voie orale[a]	✓		
Artésunate + méfloquine par voie orale	✓	✓*	
Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine par voie orale[a]	✓		
Dihydroartémisinine-pipéraquine par voie orale	✓	✓*	
Artésunate (ou quinine) en association avec de la tétracycline, de la doxycycline ou de la clindamycine, par voie orale		✓	
Artésunate, en intraveineuse ou en intramusculaire			✓
Artéméther, en intramusculaire			✓
Quinine, en intraveineuse ou en intramusculaire			✓
Artémotil, en intramusculaire			✓**
Artésunate, par voie rectale			✓***
Artémisinine, par voie rectale			✓***

Repris de la référence 27
+ produits coemballés ;
– produits coformulés ;
+ – produits pharmaceutiques finis coemballés également disponibles sous forme de comprimés coformulés, car le problème posé par certaines incompatibilités entre principes actifs a été résolu.
* Seulement s'il n'est pas utilisé en première intention.
** À utiliser s'il n'y a pas d'autre produit, car peu d'essais cliniques ont été effectués.
*** Pour les malades présentant un paludisme grave avant transfert dans un centre où ils puissent recevoir un traitement complet par voie parentérale avec de l'artésunate, de la quinine ou de l'artéméther.
[a] Pour les régions où le taux de guérison est égal ou supérieur à 80 % avec l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine.

1.2 Directives nationales

Les directives thérapeutiques nationales découlent des politiques décidées au plan national en matière de traitement du paludisme. Dans la plupart des cas, elles s'inspirent d'une publication de l'OMS intitulée *Directives pour le traitement du paludisme* (*27*) en tenant compte de facteurs tels que le niveau de la résistance aux produits présents dans l'association médicamenteuse et l'acceptabilité du traitement par le malade.

Selon la base de données mondiale de l'OMS sur les politiques en matière d'antipaludéens, il y avait en février 2009 80 pays qui avaient adopté les ACT pour le traitement en première intention du paludisme à falciparum sans complications. Dans certains pays, on a adapté les directives thérapeutiques nationales. C'est ainsi qu'au Cambodge, en Chine et au Viet Nam, on utilise la dihydroartémisinine et la pipéraquine.

➔ ***Les directives thérapeutiques nationales sont le reflet des politiques nationales et il faut les respecter lorsqu'on procède à des achats de médicaments.***

SOURCE D'INFORMATION SUR INTERNET

- OMS. Base de données mondiale sur les politiques en matière d'antipaludéens **http://www.who.int/malaria/am_drug_policies_by_region_afro/en/index.html** (en anglais). Termes à utiliser pour la recherche : **« Politiques en matière d'antipaludiques dans les pays »**

1.3 Situations particulières

Il peut arriver par exemple que, dans des cas de paludisme pharmacorésistant, il faille recourir à un antipaludéen qui ne figure pas dans les directives thérapeutiques actuelles. Il faudra alors faire évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce médicament, sur la base des données disponibles, par un groupe d'experts possédant les compétences voulues sur le plan médical et réglementaire. Ainsi, le GFATM dispose d'un groupe examinateur technique qui est chargé de vérifier quelles sont les situations dans lesquelles le choix des médicaments dont les achats sont subventionnés ne va pas dans le sens des *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme*.

Au niveau national, c'est à un comité du programme thérapeutique que cette évaluation sera confiée. Si les achats sont financés par des donateurs, ce sont d'autres organismes internationaux qui pourraient être amenés à approuver le choix de ces médicaments. Dans certaines situations d'urgence, par exemple en cas d'épidémie ou s'il y a pénurie d'ACT, avec d'importantes populations exposées au risque de maladie ou de décès, il faudra accélérer les formalités d'approbation.

➤ ***Dans certaines situations particulières, il peut s'avérer nécessaire d'acquérir des antipaludéens qui ne figurent pas sur la liste officielle des directives thérapeutiques ou sur celle des médicaments essentiels. Ce sont les experts médicaux qui doivent décider s'il faut ou non acquérir ces médicaments.***

1.4 Des antipaludéens sûrs et efficaces et leur mode de présentation à privilégier

On a vu, dans les pages précédentes, que le choix des médicaments antipaludéens à acquérir doit reposer sur les règles suivantes :

- Les formulations qui figurent dans les Directives pour le traitement du paludisme publiées par l'OMS et dans les directives thérapeutiques nationales peuvent être considérées comme sûres et efficaces et peuvent par conséquent être achetées.
- Dans le cas d'antipaludéens qui ne figurent que dans un seul de ces deux recueils de directives, le choix doit être clairement justifié.
- C'est à des comités d'experts nationaux – ou internationaux, le cas échéant – de décider si telle ou telle situation particulière justifie l'achat d'autres antipaludéens.

Pour faire en sorte que les malades suivent bien leur traitement et encourager une utilisation rationnelle des médicaments, il faut choisir des associations médicamenteuses fixes coformulées. À défaut, le choix se portera sur des présentations sous un même blister (médicaments coemballés). Les présentations à privilégier sont indiquées au **Tableau 2**. Selon le contexte dans lequel ces médicaments sont utilisés, un certain nombre d'autres points sont à considérer (par exemple le type d'emballage, l'étiquetage ou les instructions figurant sur la notice) pour faire en sorte que les médicaments conviennent bien au but recherché (voir le modèle de spécification à l'**étape 4**).

Tableau 2. Présentations à privilégier pour les antipaludéens (à compter de septembre 2009)

ARTÉMÉTHER-LUMÉFANTRINE Comprimé coformulé	Posologie recommandée en fonction du poids corporel et de la tranche d'âge (non recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse ni pour les enfants de moins de 5 kg)			
	5–14 kg (<3 ans)	15–24 kg (≥3–8 ans)	25–34 kg (≥9–14 ans)	>34 kg (>14 ans)
	20 mg/120 mg deux fois par jour pendant 3 jours	40 mg/240 mg deux fois par jour pendant 3 jours	60 mg/360 mg deux fois par jour pendant 3 jours	80 mg/480 mg deux fois par jour pendant 3 jours
	Taille de l'emballage			
20 mg/120 mg	6	12	18	24
40 mg/240 mg	–	6	–	12
60 mg/360 mg	–	–	6	–
80 mg/480 mg	–	–	–	6

ARTÉSUNATE-AMODIAQUINE (BASE) comprimés coformulés (bicouche)	Posologie recommandée en fonction du poids corporel et de la tranche d'âge			
	4,5 à <9 kg (2–11 mois)	9 à <18 kg (1–5 ans)	18 à <36 kg (6–13 ans)	>36 kg (≥14 ans)
	25 mg AS (base)/ 67,5 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours	50 mg AS (base)/ 135 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours	100 mg AS (base)/ 270 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours	200 mg AS (base)/ 540 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours
	Taille de l'emballage			
25 mg/67,5 mg (base)	3	–	–	–
50 mg/135 mg (base)	–	3	–	–
100 mg/270 mg (base)	–	–	3	6

ARTÉSUNATE-AMODIAQUINE (BASE) comprimés coformulés préférables ; comprimés coblistérisés	Posologie recommandée en fonction de la tranche d'âge			
	5–11 mois	≥1–6 ans	≥7–13 ans	>13 ans
	25 mg AS + 76,5 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours	50 mg AS + 153 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours	100 mg AS + 306 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours	200 mg AS + 512 mg AQ (base) une fois par jour pendant 3 jours
	Coemballages (si coblistérisés)			
25 mg + 76,5 mg (base)	3 + 3	–	–	–
50 mg + 153 mg (base)	–	3 + 3	6 + 6	12 + 12
100 mg + 306 mg (base)	–	–	3 + 3	6 + 6

COMPRIMÉS D'ARTÉSUNATE + MÉFLOQUINE (BASE) comprimés coblistérisés	Posologie recommandée en fonction de la tranche d'âge				
	Jour	5–11 mois	≥1–6 ans	≥7–13 ans	>13 ans
	Jour 1	25 mg AS	50 mg AS	100 mg AS	200 mg AS
	Jour 2	25 mg AS + 125 mg MQ (base)	50 mg AS + 250 mg MQ (base)	100 mg AS + 500 mg MQ (base)	200 mg AS + 1000 mg MQ (base)
	Jour 3	25 mg AS	50 mg AS	100 mg AS + 250 mg MQ (base)	200 mg AS + 500 mg MQ (base)
	Coemballages				
25 mg + 125 mg (base)		3 + 1	–	–	–
50 mg + 250 mg (base)		–	3 + 1	6 + 3	–
100 mg + 250 mg (base)		–	–	3 + 3	6 + 6

Tableau 2. ***suite***

ARTÉSUNATE + SULFADOXINE-PYRIMÉTHAMINE comprimés coblistérisés	**Posologie recommandée en fonction de la tranche d'âge**				
	Jour	**5–11 mois**	**≥1–6 ans**	**≥7–13 ans**	**>13 ans**
	Jour 1	25 mg AS + 250/12,5 mg SP	50 mg AS + 500/25 mg SP	100 mg AS + 1000/50 mg SP	200 mg AS + 1500/75 mg SP
	Jour 2	25 mg AS	50 mg AS	100 mg AS	200 mg AS
	Jour 3	25 mg AS	50 mg AS	100 mg AS	200 mg AS
	Coemballages				
25 mg + 250/12,5 mg		3 + 1	–	–	–
50 mg + 500/25 mg		–	3 + 1	6 + 2	–
100 mg + 500/25 mg		–	–	3 + 1	6 + 3

DIHYDRO-ARTÉMISININE-PIPÉRAQUINE comprimés coformulés	**Posologie recommandée en fonction du poids et de la tranche d'âge***			
	5–9,9 kg (<2 ans)	10–19,9 kg (≥2–9 ans)	250–39,9 kg (≥10–14 ans)	≥40 kg (≥15 ans)
	20 mg DHA/160 mg PPQ une fois par jour pendant 3 jours	40 mg DHA/320 mg PPQ une fois par jour pendant 3 jours	80 mg DHA/720 mg PPQ une fois par jour pendant 3 jours	120 mg DHA/960 mg PPQ une fois par jour pendant 3 jours
	Taille de l'emballage			
20 mg + 160 mg	3	–	–	–
40 mg + 320 mg	–	3	6	9

* Basée sur les corrélations poids–âge pour les populations asiatiques.

ARTÉMÉTHER solution injectable huileuse	
• Enfant : 20 mg/ml ; 40 mg/ml • Adulte : 80 mg/ml ; 100 mg/ml	Uniquement pour le traitement d'un paludisme grave Ampoules de 0,5 ml, 1 ml ou 2 ml

ARTÉSUNATE poudre pour injection	
• Ampoules ou flacons contenant 60 mg d'artésunate anhydre	Uniquement pour le traitement d'un paludisme grave Coemballé avec une ampoule distincte contenant une solution de bicarbonate de sodium (5 %) et de dextrose (5 %) ou du soluté isotonique

ARTÉSUNATE préparations à usage rectal (suppositoires)	
• 50 mg ; 100 mg ; 200 mg ; 400 mg	Uniquement pour la prise en charge initiale d'un paludisme grave en attendant que l'on puisse procéder à un traitement par voie parentérale dans un établissement de soins de niveau supérieur

ÉTAPE 2.
Estimer les besoins

Quatre étapes sont nécessaires avant que les produits à base d'artémisinine puissent être livrés à leurs acquéreurs : il faut cultiver la plante, produire la matière première brute sous forme pulvérulente, traiter cette matière pour en tirer les principes actifs et, enfin, élaborer le produit pharmaceutique fini. Pour un certain nombre d'ACT, la durée totale du cycle de production dépasse 14 mois. Même si des initiatives ont été prises pour motiver les cultivateurs, la continuité de l'approvisionnement en matière végétale brute n'est pas assurée.

Faute de prévisions fiables, l'expérience révèle une instabilité dans l'offre de produits à base d'artémisinine. En 2004, l'offre s'est raréfiée et les prix ont augmenté du fait d'une croissance rapide de la demande d'ACT. En 2008 et en 2009, la production agricole a diminué en raison de la surproduction des années 2006 et 2007 qui avait fait chuter les prix (*31*). La demande peut être stabilisée si l'on dispose d'estimations fiables de son volume, d'où une réduction du risque pour les fournisseurs. Il y a deux façons de procéder pour y parvenir :

- on peut conclure avec les fournisseurs des accords à long terme renouvelables, en surveillant de près leurs prestations et en s'assurant qu'ils maintiennent la qualité de leurs produits (voir ÉTAPES **15** et **16**) ; et
- on peut aussi recourir à des groupements d'achats, et cela peut aller du simple partage d'informations sur les prix et les fournisseurs entre les acquéreurs qui effectuent ensuite leurs achats individuellement, à la conclusion centralisée de contrats d'acquisition par le canal d'un organisme d'achat opérant au niveau mondial (*32*).

Les organisations qui ont opté pour des groupements d'achats portant sur d'autres produits pharmaceutiques confirment qu'il est important de prévoir la demande. La quantité d'antipaludéens nécessaires dans une zone et pour une population données est généralement évaluée annuellement ou semestriellement.

➔ ***Il faut procéder à une estimation crédible de la quantité d'antipaludéens nécessaires afin d'éviter la pénurie, l'augmentation des prix, les ruptures de stock et un gaspillage des ressources dû à un approvisionnement excédentaire et à la péremption des produits.***

➔ ***L'estimation comporte deux phases : évaluation du nombre de traitements nécessaires et détermination du volume prévisible à commander.***

➔ ***Il faut établir et suivre un plan de travail réaliste et désigner un responsable qui coordonnera l'action.***

➔ ***Si l'on envisage d'acquérir les produits en collaboration avec d'autres instances, il faudra prendre contact avec elles et les intéresser au processus d'acquisition dès la présente étape.***

2.1 Évaluation du nombre de traitements nécessaires

Cette évaluation consiste à déterminer le nombre de traitements qui devraient être nécessaires au cours d'une période déterminée. Elle s'effectue habituellement au niveau national sur la base d'informations émanant de toutes les zones géographiques et de tous niveaux du système de santé. Procéder à la collecte de ces informations dans le cadre de systèmes décentralisés peut poser des problèmes.

Il y a deux façons de procéder :

- *Si l'on se base sur la consommation*, on estime les besoins d'après la quantité de médicaments consommés antérieurement. On procède à des corrections pour tenir compte des ruptures de stock, de la saisonnalité et de toutes autres variations prévisibles. Cette façon de procéder est à privilégier lorsqu'on dispose de statistiques fiables relatives à la consommation antérieure et que l'on n'envisage pas de changements sensibles dans les prescriptions.
- *Si l'on se base sur la morbidité*, on estime les besoins d'après le nombre estimatif d'enfants, de femmes enceintes et autres adultes qui auront besoin d'un traitement pour un paludisme avec ou sans complications dans les établissements de soins du secteur concerné – en tenant compte des directives thérapeutiques usuelles applicables à chacun de ces groupes de malades. C'est une bonne façon de procéder lorsque la prise en compte de la consommation antérieure risque de donner une idée erronée de la quantité d'antipaludéens nécessaires ; par exemple, si les statistiques ne sont pas fiables, les budget précédents trop serrés, les modalités de prescription à améliorer, les établissements de soins en expansion ou encore de nouveaux traitements en cours de mise en place. Ainsi, dans certaines régions où l'on utilise de grandes quantités d'ACT et où les interventions de lutte antivectorielle donnent de bons résultats (par exemple au Rwanda, au Sénégal et au Zanzibar, en République-Unie de Tanzanie), la consommation d'ACT a diminué au fil du temps, d'où la nécessité de corriger l'évaluation des besoins.

Ces estimations doivent être mises à jour trimestriellement, en coopération avec les partenaires concernés.

2.2 Évaluation du volume prévisible à commander

Cette prévision implique une planification de la demande en fonction des fonds alloués et des besoins effectifs. Pour déterminer le nombre effectif d'emballages de chaque médicament qui sera nécessaire à chaque niveau du circuit de distribution, il faut tenir compte des résultats obtenus lors de l'évaluation du nombre de traitements nécessaires, de la taille des emballages, des stocks disponibles, des réserves de sécurité nécessaires et des pertes prévisionnelles. Certains systèmes de santé font entrer dans leurs prévisions des pertes qui peuvent aller jusqu'à 10 %, du fait que les antipaludéens à base d'artémisinine sont affectés par des températures et une humidité élevées et sont sujets aux vols.

Il peut se révéler nécessaire de donner un peu de souplesse aux accords à long terme, en demandant par exemple aux fabricants de se doter et d'assurer le roulement d'un stock suffisant de principes actifs et de matériaux d'emballage de manière à pouvoir produire et expédier un nombre minimal donné de médicaments à bref délai (c'est-à-dire dans les 2 semaines suivant la réception de la commande).

La plupart des antipaludéens à base d'artémisinine sous forme de produits finis ont une brève durée de conservation : 24 mois tout au plus. Aux points de livraison, la capacité de stockage est souvent limitée et les délais peuvent être longs.

➤ ***En raison de la durée de conservation limitée des antipaludéens à base d'artémisinine et du taux d'utilisation variable des différents produits, les prévisions pourront éventuellement être effectuées à intervalles plus rapprochés qu'annuellement ou semestriellement.***

➤ ***Lors de l'établissement des besoins prévisionnels, il faudra prévoir un échelonnement des livraisons qui permette le stockage et l'utilisation des produits avant leur date de péremption.***

LECTURES RECOMMANDÉES

- WHO. *A model quality assurance system for procurement agencies* (*1*), pp. 28–29.
- Quick JD et al. *Managing drug supply* (*2*), pp. 184–206.
- United States Pharmacopeial Convention. *Ensuring the quality of medicines in low-income countries. An operational guide* (*3*), pp. 63–64.
- OMS. Programme mondial de lutte antipaludique. *Malaria case management: operations manual* (*33*), pp. 31–40.

ÉTAPE 3.

Obtenir le financement

Pour un partage du risque entre le producteur et l'acheteur, il faut pouvoir disposer de garanties financières réelles (*32*). Les antipaludéens à base d'artémisinine sont beaucoup plus coûteux que les autres médicaments de ce genre.

La planification financière est conditionnée par l'exactitude des prévisions (voir l'**ÉTAPE 2**) et sur une évaluation réaliste du coût total des achats, qui inclut non seulement le coût des produits, mais encore celui du transport et de la manutention, les taxes et les droits, en prenant également en compte d'éventuelles augmentations de prix ainsi que les fluctuations des taux de change.

3.1 Financement par le budget national

Les gouvernements nationaux ont adopté les ACT pour le traitement du paludisme en première intention et ils dégagent les fonds nécessaires à cet effet, même si des problèmes d'ordre administratif subsistent.

➤ ***Il faut que les gouvernements prévoient une ligne budgétaire pour les ACT.***

3.2 Financement par des donateurs

Les banques publiques de développement, les organismes multilatéraux et bilatéraux ainsi que les organisations non gouvernementales dégagent des fonds de plus en plus importants pour ces médicaments. En dehors du secteur sanitaire, il est possible d'accéder à ce type de financement par le canal de systèmes tels que le crédit de soutien à la réduction de la pauvreté ou l'initiative en faveur des pays pauvres très endettés (**http://www.imf.org/external/np/exr/facts/hipc.htm**).

Les donateurs accordent divers types d'assistance, qu'il s'agisse de formation, d'analyses en laboratoire ou de tests de contrôle de la qualité. Ils peuvent avoir également diverses exigences portant par exemple sur les critères de qualité, les contrôles de qualité avant expédition et un compte rendu du déroulement de l'acquisition jusqu'à son aboutissement. Ces exigences figurent dans une base de données accessible au public.

➤ ***Les responsables des achats doivent calculer le coût total prévisible de l'acquisition et le comparer aux fonds disponibles, de manière à pallier tout manque.***

➤ ***Les demandes de financement doivent s'appuyer sur une estimation réaliste des coûts à couvrir (voir l'ÉTAPE 9).***

➤ ***Les exigences particulières que peuvent avoir les bailleurs de fonds doivent être prises en considération dans les documents pour les appels d'offres (voir l'ÉTAPE 5) et les contrats (voir l'ÉTAPE 10).***

➤ ***Il faut veiller avec soin à l'échéancier des décaissements, à l'établissement des coûts ainsi qu'aux plans budgétaires afin d'éviter les ruptures de stock.***

En consultant les sites Internet des diverses organisations, on pourra obtenir des renseignements sur les domaines couverts par leur assistance ainsi que sur les exigences à satisfaire pour obtenir un financement. Les organismes ci-dessous comptent parmi les principaux bailleurs de fonds pour l'acquisition de médicaments contre le paludisme :

ÉTAPE 3

- Facilité pour des médicaments antipaludéens à des prix abordables (AMFm) : http://theglobalfund.org/en/amfm/
  Termes à utiliser pour les recherches sur Internet :
  « facilité pour des médicaments antipaludéens à des prix abordables »
- Fonds mondial, informations pour les demandes de subventions : http://www.theglobalfund.org/en/applying/
  Termes à utiliser pour les recherches sur Internet :
  « fonds mondial » « demandes de subventions »
- UNITAID : http://www.unitaid.eu/en
  Termes à utiliser pour les recherches sur Internet : **unitaid**
- Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme : http://www.fightingmalaria.gov/
  Termes à utiliser pour les recherches sur Internet : **« Initiative du Président contre le paludisme » « programme de lutte communautaire contre le paludisme »**
- Banque mondiale. Programme renforcé de lutte contre le paludisme : http://go.worldbank.org/6FBVYVIO50
  Termes à utiliser pour les recherches sur Internet :
  « banque mondiale » « programme renforcé de lutte contre le paludisme »

ÉTAPE 4.

Définir les spécifications du produit

On entend par spécification l'énoncé détaillé et précis des exigences de l'acheteur relatives aux attributs et caractéristiques du produit, énoncé qui précise par quels moyens la conformité à ces exigences peut être vérifié. Cette spécification est généralement jointe au dossier d'appel d'offres et elle fait partie du contrat de fourniture.

Le **Tableau 3** est un modèle de spécification dans lequel sont énumérées un certain nombre d'exigences d'ordre technique auxquelles doivent répondre les antipaludéens à base d'artémisinine. Ces exigences découlent des normes et des critères rigoureux qui sont appliqués par le PQP/OMS et les SRA en matière d'innocuité, d'efficacité, de qualité, d'emballage et d'étiquetage. Ce modèle de spécification peut servir de guide, sur le plan technique, aux responsables des achats qui préparent les appels d'offres.

A côté des spécifications figurent des indications sur la manière de vérifier si le produit est conforme à chacune des exigences énoncées. En ce qui concerne les produits qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché délivrée par une SRA ou qui sont préqualifiés par l'OMS, il n'est habituellement pas nécessaire d'évaluer la bioéquivalence.

Tableau 3. Modèle de spécification pour un produit pharmaceutique

Aspect	Exigence (reprendre ou adapter selon le cas)	Preuve de conformité	Instance chargée de l'évaluation
1. PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI (PPF)			
1.1 Identification et description du produit			
Formulation	Les produits à fournir sont ceux qui correspondent à la ou aux formulations suivantes ainsi que le recommandent les directives thérapeutiques standard de l'OMS ou les directives nationales du pays auquel sont destinés ces produits : Préciser la ou les DCI, le dosage de tous les principes actifs, la forme galénique et la voie d'administration. Les soumissions doivent indiquer sous quelle forme se trouve chaque principe actif : sel, base ou ester.	Description du produit précisant la forme du principe actif (sel, base ou ester) ; faire référence aux directives thérapeutiques standard et à la liste des médicaments essentiels	Assistant technique sur la base des médicaments choisis par les experts médicaux (voir l'**Étape 1**)
Coformulations/ coemballages d'associations thérapeutiques	Les associations thérapeutiques doivent être soit coemballées (coblistérisées) ou de préférence coformulées (associations fixes) pour faciliter l'observance par le malade de la posologie recommandée. Préciser les coformulations et/ou les coemballages recommandés (voir l'**Étape 1**, sous 1.4).	Description de l'emballage, échantillons (voir cidessous sous emballage et étiquetage)	Assistant technique, en prenant en considération le contexte dans lequel les médicaments sont utilisés (le produit doit être adapté à son objet)

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
Entaille (barre de sécabilité)	S'il s'agit de comprimés sécables pour permettre une certaine flexibilité dans le dosage, il faut que leur contenu soit suffisamment homogène pour garantir une répartition égale des principes actifs dans chaque fraction du comprimé, notamment dans le cas d'associations fixes.	Certificat d'analyse du PPF Échantillon du produit	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
1.2 Emballage			
Fonction protectrice	Tous les emballages doivent être conçus de manière à protéger la forme galénique et faire en sorte qu'elle puisse convenir à l'usage auquel elle est destinée pendant toute sa durée de conservation indiquée.	Rapport des études de stabilité, système de fermeture du récipient (échantillon)	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Emballage pour une cure complète	Les ACT doivent être préemballés dans un conditionnement correspondant à une cure complète, c'est-à-dire contenant toutes les doses sous une plaquette thermoformée bien conçue (blister), les différentes doses étant conditionnées en sous-unités bien visibles. Les formes galéniques pour usage parentéral doivent être emballées en unités qui facilitent une utilisation pour une cure complète, accompagnées le cas échéant de leurs diluants.	Échantillon d'emballage	Assistant technique
Conditions climatiques	Tous les emballages doivent pouvoir être livrés et utilisés dans les conditions climatiques de la zone IV comme l'indiquent les études de stabilité (pour les emballages primaires et secondaires, voir plus loin) et les normes ISO (pour les emballages extérieurs).	Rapport des études de stabilité Échantillon d'emballage	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique) Assistant technique
Inviolabilité	Tous les emballages doivent être munis d'un indicateur d'effraction qui les rend inviolables.	Échantillon d'emballage	Assistant technique
Emballage identique	Les produits doivent être livrés dans des emballages primaires et secondaires qui soient les mêmes, eu égard au matériau et à la taille, et avec le même récipient ou système de fermeture que les modèles approuvés (ou en cours d'approbation) par une SRA ou par le PQP/OMS ; ces dispositifs doivent avoir fait l'objet d'études de stabilité. Indiquer et justifier toute exception éventuelle.	Engagement du fournisseur	Vérification par l'acheteur (voir l'ÉTAPE **16**)
1.2.1 *Emballage primaire (en contact direct avec la forme galénique)*			
Matériaux d'emballage	Les matériaux utilisés pour l'emballage primaire doivent être jugés sans risque pour la forme galénique et pour la voie d'administration prévue. Les récipients ne doivent pas interagir avec leur contenu ni avoir été endommagés en cours de fabrication lors de certaines opérations comme la stérilisation.	Spécifications du fabricant en matière d'emballage Faire référence aux monographies des pharmacopées	Assistant technique Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
	S'agissant des produits pour usage parentéral, les constituants qui, à un moment ou à un autre, se trouvent au contact avec une partie quelconque du produit doivent satisfaire aux exigences spécifiées dans les Pharmacopées britannique, européenne ou des états-Unis.		
Emballages coblistérisés (adapter en fonction de la cure)	Il faut utiliser un matériau d'operculage de bonne qualité, par exemple une feuille d'aluminium. Le film thermoformable doit être transparent pour que les comprimés et les gélules puissent être identifiables visuellement par leur taille, leur couleur et/ou leur forme.[a] Si le produit est sensible à la lumière, il doit en être protégé par le pelliculage ou par l'emballage secondaire (stocker dans des cartons). Des informations sur l'intégrité des scellements doivent être données dans le cadre des études de stabilité.	Spécifications du fabricant relatives à l'emballage, échantillon d'emballage. Rapport des études de stabilité	Assistant technique Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Ampoules de verre	Les ampoules doivent être autocassables, à une pointe.	Comme ci-dessus	
Récipients de verre	Le volume des récipients de verre ne doit pas dépasser 250 ml.	Comme ci-dessus	
Formes galéniques pour usage rectal (suppositoires)	Les formes galéniques pour usage rectal doivent être scellées individuellement dans un emballage déchirable afin de faciliter le détachement de chaque suppositoire avant l'ouverture. (Voir également ÉTIQUETAGE, mode d'emploi.)	Échantillon du produit	Assistant technique
Mentions	Les emballages primaires doivent comporter la mention suivante : (préciser). Préciser le genre d'inscription souhaitée, p. ex. « à l'usage exclusif des pouvoirs publics – ne peut être vendu ».	Engagement du fournisseur à vérifier	Assistant technique, acheteur
1.2.2 *Autres emballages*			
Protection	Les formes galéniques pour usage parentéral doivent être emballées dans des boîtes suffisamment rigides pour résister à un écrasement lors du transport ou du stockage. Les flacons de verre doivent être séparés par des croisillons ou emballés individuellement dans des cartons.	Description	Logisticien
Séparation des lots	Aucun emballage ne doit contenir de produits appartenant à plus d'un lot.[b]	Engagement du fournisseur, vérification lors de l'inspection avant expédition ou lors de la réception	Assistant technique Acheteur

Tableau 3. suite

Aspect	Exigence (reprendre ou adapter selon le cas)	Preuve de conformité	Instance chargée de l'évaluation
1.3 Étiquetage			
Teneur de l'étiquette (le signe ▲ indique qu'il s'agit de points imposés au titre des bonnes pratiques de fabrication établies par l'OMS)	Tous les PPF doivent être étiquetés conformément à la réglementation du pays utilisateur. Les informations suivantes doivent figurer sur tous les emballages unitaires :	Échantillon du produit ou maquette de l'étiquette	Assistant technique
▲ Principe(s) actif(s) ; dénomination	La dénomination commune internationale (DCI), la dénomination générique ou toute dénomination commune équivalente doivent être clairement lisibles. Si un nom de marque figure sur l'étiquette, il ne faut pas qu'il soit trop en évidence et vienne masquer ou rendre peu lisible la dénomination commune du produit. La mention de noms de marque sur les emballages et les notices est subordonnée à l'autorisation de l'acheteur.	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
▲ Dosage	Teneur de chaque dose unitaire en principe actif, par unité de volume ou de poids, selon le cas.	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
▲ Forme galénique	Forme pharmaceutique (p. ex. comprimé, gélule)	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
Excipients	Pour les préparations destinées à la voie orale, mentionner tout excipient présent dans le produit ayant une action ou un effet notoire (comme indiqué dans la partie de la Directive européenne sur les médicaments à usage humain qui concerne les excipients et les informations de la notice).[c] Pour les préparations destinées à la voie parentérale, indiquer le nom et la quantité de tous les excipients à prendre en considération sur le plan médical ou pharmaceutique par exemple, ajouter la mention : « contient 10 % d'éthanol ». (Autres exemples d'excipients : gluten, métabisulfites, parabènes et tartrazine.)	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
Norme de la pharmacopée	Norme qui figure dans la Pharmacopée internationale, britannique ou des états-Unis, si tel est le cas. Toujours se référer à la dernière édition.	Comme ci-dessus en donnant la référence de la pharmacopée (y compris l'édition et l'année de parution)	Comme ci-dessus
Quantité	Quantité nette par emballage unitaire mentionnée sur cet emballage (primaire, secondaire, tertiaire).	Comme ci-dessus ; comparer avec la notice de l'emballage	Comme ci-dessus
▲ Instructions pour le stockage	Instructions pour le stockage et toute précaution particulière à prendre lors du stockage ou de la manutention.	Comme ci-dessus, rapport des études de stabilité	Comme ci-dessus
	Les conditions de stockage mentionnées sur l'étiquette doivent correspondre à celles qui ont été établies à l'issue des études de stabilité.		
Conditions de stockage pendant le transport	Conditions de température et d'humidité recommandées pendant le transport (voir également « STABILITÉ »).	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus

ÉTAPE 4

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
▲ Mode d'emploi	Mode d'emploi avec les mises en garde nécessaires et les précautions à prendre le cas échéant (p. ex. « avaler tout rond – ne pas mâcher »). L'étiquette des suppositoires doit indiquer que le produit est à prendre uniquement par la voie rectale.	Echantillon du produit ou copie de la maquette de l'étiquette Note	Comme ci-dessus Doit correspondre à la notice et au récapitulatif scientifique des caractéristiques du produit
▲ Numéro du lot	Numéro attribué au lot par le fabricant.	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
Date de fabrication	Date de fabrication sous forme non codée.	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
▲ Date de péremption	Date de péremption sous forme non codée, de préférence sous la forme MM/AAAA. Utiliser quatre chiffres pour l'année.	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
▲ Instructions pour le stockage après ouverture	Durée de conservation limitée une fois l'emballage primaire ouvert et/ou reconstitué, le cas échéant.	Comme ci-dessus, rapport des études de stabilité	Comme ci-dessus Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
▲ Renseignements sur le fournisseur ou le titulaire de l'AMM	Nom et adresse du fabricant, de l'entreprise ou de la personne chargés de mettre le produit sur le marché. Le nom des détenteurs de l'AMM dans le pays d'origine et le pays destinataire doit être indiqué. Si le fabricant n'est pas le fournisseur, il faut identifier clairement l'un et l'autre, p. ex. « fabriqué par la société A pour le compte de la société B ».	Échantillon du produit ou copie de la maquette de l'étiquette	Assistant technique
Langue de l'étiquette	Les étiquettes doivent être rédigées en (préciser la ou les langues). Des traductions certifiées doivent être fournies dans les langues voulues aux fins de vérification avant livraison des produits.	Comme ci-dessus, et/ou engagement du fournisseur	Assistant technique
Mentions spéciales	Les étiquettes doivent porter la mention suivante : (préciser, p. ex. « à l'usage exclusif des pouvoirs publics »).		
Format de l'étiquette	L'étiquette de l'emballage secondaire (ou, le cas échéant, de l'emballage primaire) doit permettre à celui qui délivre le produit d'ajouter des informations, sans couvrir les informations importantes qui figurent sur l'étiquette du fabricant.	Échantillon du produit ou maquette de l'étiquette	Assistant technique
Nom du produit	Il est préférable que toutes les étiquettes ne portent que la DCI ou le nom générique du produit. Si un nom de marque est mentionné, il ne doit masquer ni rendre peu lisible la DCI du produit. Préciser sous quelle forme mentionner ce nom.[d]	Échantillon du produit ou maquette de l'étiquette	Assistant technique
Matériau d'étiquetage	Les étiquettes autocollantes doivent être faites de papier défibré de qualité pharmaceutique (80 g/m^2), être pelliculées ou avec un revêtement anti-UV et anti-humidité et solidement fixées de manière à éviter toute tentative d'effraction et tout risque de détachement sous les climats tropicaux.	Spécifications du fabricant relatives aux étiquettes	Assistant technique

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
Impression des étiquettes	Recourir de préférence à l'impression lithographique directement sur le récipient ou l'emballage. Le texte imprimé doit être bien lisible, de préférence en noir sur fond blanc.	Comme ci-dessus	Assistant technique
1.4 Informations sur le produit			
Informations destinées au malade (notice d'emballage)	Une notice détaillée comportant les informations destinées au malade doit être incluse dans l'emballage secondaire ou jointe à l'emballage primaire. Le nom du fabricant et le numéro d'AMM doivent figurer sur la notice.	Copie de la notice d'emballage	Assistant technique
Exactitude des informations	Les informations relatives à l'utilisation du produit et à son innocuité doivent être conformes aux *Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme* et correspondre aux informations agréées en matière d'innocuité et d'efficacité.	Vérifier les informations de la notice par rapport au récapitulatif des informations relatives à l'innocuité, à l'efficacité et à l'utilisation du produit	Médecin
Libellé des informations	Les informations destinées au malade doivent être complètes, sans ambiguïté et faciles à comprendre.	Copie de la notice d'emballage	Assistant technique
Conditions de stockage	Les conditions recommandées de température et d'humidité pendant le transport, le stockage et en cours d'utilisation qui résultent des études de stabilité doivent être indiquées sur la notice d'emballage, avec mention des limites supérieure et inférieure, le cas échéant.	Vérifier la notice d'emballage par rapport aux indications figurant dans le rapport des études de stabilité	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Langue	Les notices d'emballage doivent être rédigées en (préciser la langue). Une traduction certifiée dans une langue appropriée (en français p. ex.) devra être jointe aux fins de vérification.	Notice d'emballage et/ou engagement du fournisseur	Assistant technique
Excipients	Une liste des excipients (ceux qui sont présents et en quelle quantité) devra être jointe.[e]	Liste des excipients	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
1.5 Normes de contrôle de la qualité et conformité aux spécifications			
Monographie de la pharmacopée	Le produit doit être en conformité avec les monographies correspondantes des Pharmacopées internationale, britannique ou des états-Unis, s'il en existe. Toute spécification supplémentaire (p. ex. dissolution, injectabilité) doit être indiquée.	Se référer à la pharmacopée (édition et année) et aux spécifications du fabricant	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Spécifications et méthodes d'analyse internes	S'il n'y a pas de monographie dans les pharmacopées, il faudra fournir une copie de la spécification visée, la description de toutes les analyses avec, le cas échéant, les données de validation ainsi que les limites des résultats concernant les principes actifs et les excipients.	Spécifications du fabricant, signées par le responsable de l'assurance de la qualité	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
Exigences générales	Le produit doit satisfaire aux exigences générales concernant les formes galéniques (comprimés, gélules, préparations pour usage parentéral, préparations pour usage rectal, liquides buvables et poudres pour administration par voie orale) qui figurent dans les Pharmacopées internationale, européenne, britannique ou des états-Unis.	Faire référence au volume correspondant de la pharmacopée et donner l'édition et l'année de parution	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Certificat de lot et certificat d'analyse	Un certificat de lot du type de celui de l'OMS, accompagné d'un certificat d'analyse, doit accompagner chaque expédition. Le certificat d'analyse doit être l'original, signé et daté par le spécialiste de l'assurance de la qualité du fabricant ; sinon son authenticité doit être attestée par un autre moyen.	Certificats de lot accompagnés du certificat d'analyse des trois derniers lots	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
1.6 Stabilité, durée de conservation et conditions de stockage			
Stabilité en zone IV	Présenter des données prouvant la stabilité du produit dans (préciser la zone climatique ou le pays, selon le cas).[f]	Rapport des études de stabilité	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Données complémentaires sur la stabilité	Il faut prouver que le produit est stable dans les conditions attendues durant le transport si cela n'a pas été fait lors des tests de stabilité réglementaires.	Rapport sur les résultats des tests de stabilité complémentaires	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Contrôle continu de la stabilité ; même produit et même emballage	Les produits livrés doivent avoir la même composition, avoir été fabriqués au même endroit, être emballés dans le même matériau, avec les mêmes récipients ou systèmes de fermeture que ceux qui ont été testés lors des études de stabilité. Il incombe au fournisseur de communiquer à l'acheteur les résultats des contrôles continus de stabilité.	Rapport des études de stabilité, résultats des contrôles continus de stabilité, engagement du fournisseur	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique) Vérification par l'acheteur
Conditions de stockage	Les conditions de stockage recommandées doivent s'inspirer des résultats des études de stabilité effectuées par le fabricant et doivent correspondre aux conditions de stockage mentionnées sur l'étiquette et sur la notice d'emballage. Les conditions de stockage doivent être conformes aux recommandations de l'OMS.	Rapport des études de stabilité	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Durée de conservation	Sauf autorisation précise donnée par écrit par l'acheteur, les produits doivent avoir une durée qui représente encore au moins 75 % de celle qui a été établie au moment de la livraison.[g] Dans le cas de produits dont la durée de conservation est de 2 ans ou moins, il faut présenter des données de stabilité qui indiquent que la durée de conservation ne peut pas être prolongée.	Rapport des études de stabilité, engagement du fournisseur, certificat d'analyse accompagnant les produits livrés	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique) Vérification par l'acheteur
1.7 Équivalence thérapeutique (pour les génériques)			
Études de bioéquivalence in vivo	Pour les génériques, il faut présenter un rapport qui démontre la bioéquivalence du produit in vivo.	Rapport de l'étude de bioéquivalence	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
Même produit	Tous les lots livrés doivent être équivalents au lot de contrôle sur lequel a porté l'étude de bioéquivalence en ce qui concerne les matières premières et leurs fournisseurs, la formule ainsi que la chaîne et les procédés de fabrication.	Engagement du fournisseur	Vérification par l'acheteur (voir l'ÉTAPE **15**)
1.8 Situation réglementaire (statut en matière d'autorisation de mise sur le marché)			
Pays producteur	Il faut que l'usage des médicaments soit autorisé dans le pays destinataire. La situation réglementaire du produit doit être communiquée sous la forme d'un certificat du type de celui de l'OMS (*24*) datant de 24 mois au plus.	Certificat de produit pharmaceutique ou document équivalent	Assistant technique
Autres pays	Si le produit est autorisé et actuellement commercialisé dans d'autres pays, il faut fournir la liste des numéros d'enregistrement et des pays.	Liste des pays et des numéros d'enregistrement	Assistant technique
PQP/OMS ou autorisation par une SRA	Il faut que les produits soient préqualifiés par l'OMS ou qu'ils aient reçu une autorisation de mise sur le marché (pas exclusivement pour l'exportation) dans un pays participant à la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) (ou bien dans le cas de produits utilisés exclusivement hors de la région couverte par l'ICH, qu'ils aient fait l'objet d'une opinion positive de la part de l'EMEA conformément aux dispositions de l'article 58). En principe, la préférence sera donnée à ces produits. Note : Il est vivement recommandé de faire figurer cette exigence.	Numéro de préqualification attribué par l'OMS ou certificat de produit pharmaceutique délivré par une SRA ou opinion positive de l'EMEA conformément aux dispositions de l'article 58	Assistant technique
Avis provisoire émis par un groupe d'experts au sujet de l'achat	Autre possibilité : demander qu'un groupe d'experts émette un avis au sujet de l'achat. L'acquisition de ces produits ne sera alors envisagée que pour assurer la disponibilité des produits nécessaires. On reviendra aux produits préqualifiés par l'OMS ou autorisés par une SRA dès qu'ils seront disponibles. Note : Il est vivement recommandé de faire figurer cette exigence.	Preuve de l'évaluation par des experts ou évaluation effectuée par l'acquéreur lui-même	Assistant technique qui vérifiera (p. ex. l'avis donné par le groupe d'experts à propos de l'achat, voir l'ÉTAPE **6**) Experts dans de domaine pharmaceutique
1.9 Échantillons			
Nombre et description	(Préciser le nombre) ; il faut joindre des échantillons qui ne peuvent être repris de chaque produit dans son état final avec son emballage, son étiquetage et sa notice d'emballage comme la commande indique qu'il doit être livré. N.B. : Les échantillons gratuits ou commerciaux ne sont pas acceptables. Pour les grands emballages, indiquer le cas échéant un nombre réduit de doses unitaires.	Échantillon du produit	En vue d'un examen organoleptique et visuel par un assistant technique et d'une analyse par un laboratoire de contrôle de la qualité

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
Péremption	Aucun échantillon prélevé avant expédition ne doit pas être périmé dans un délai de 12 mois qui suivent. La date de péremption des échantillons fournis dans le cadre de l'évaluation des offres ne doit pas être inférieure à 12 mois.	Comme ci-dessus	Assistant technique
Certificat d'analyse	Chaque échantillon doit être accompagné d'un certificat d'analyse.	Certificat d'analyse de l'échantillon	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
2. LIEU DE FABRICATION			
Statut du ou des fabricants et situation en matière de licence	Pour chaque produit, il faut indiquer tous les lieux où se déroule une phase ou une autre de la fabrication de ce produit (qu'il s'agisse de la production elle-même, de la stérilisation, du conditionnement, du contrôle de la qualité, ou de toute autre activité manufacturière). Il faut donner la liste de tous les sous-traitants et lieux de sous-traitance. Tous les sites impliqués dans la fabrication de chaque produit doivent être autorisés par l'autorité compétente de l'activité menée.	Liste des fabricants de PPF, des activités manufacturières et des numéros de licence	Assistant technique
Conformité aux BPF sur le lieu de production	Il faut fournir un certificat de BPF ou un rapport d'inspection après inspection par un représentant du PQP/OMS, d'une SRA ou d'un membre du Schéma de coopération pour l'inspection dans le domaine pharmaceutique (*pharmaceutical inspection cooperation scheme/PICS*) du lieu où le produit est fabriqué.	Certificat de BPF pour le lieu de fabrication du PPF	Assistant technique
Même lieu	Chaque produit livré doit être fabriqué dans le lieu et sur la chaîne de production pour lesquels un certificat de BPF a été délivré dans le cadre du présent appel d'offres. Le lieu de production doit être indiqué explicitement pour chaque livraison de produits.	Engagement du fournisseur	Vérification par l'acheteur (voir l'ÉTAPE **15**)
3. PRINCIPE ACTIF			
Fabricants de principes actifs	Il faut donner la liste du ou des lieux de fabrication des principes actifs et indiquer s'il y a aussi d'autres fabricants et lesquels. Il faut indiquer les activités du ou des fabricants de principes actifs en mentionnant les pays, les numéros des licences et en précisant la validité de chacune d'elles.	Liste des fabricants de principes actifs et numéros des licences	Assistant technique
BPF	Un certificat de BPF doit être délivré pour chaque lieu d'origine des principes actifs.	Certificat de BPF pour le ou les lieux de fabrication des principes actifs	Assistant technique
Certification	Le ou les principes actifs doivent être agréés en vue d'une utilisation dans des produits pharmaceutiques dont la mise sur le marché est autorisée dans le pays producteur. Toutes les autres sources doivent être mentionnées.	Certificat de conformité, dossier de référence (DMF)	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)

Tableau 3. suite			
Aspect	**Exigence** (reprendre ou adapter selon le cas)	**Preuve de conformité**	**Instance chargée de l'évaluation**
Norme de la pharmacopée	Lorsque les monographies correspondantes existent, les principes actifs et les excipients doivent, à tout le moins, répondre aux exigences des Pharmacopées internationale, européenne, britannique ou des états-Unis.	Faire référence à la pharmacopée concernée en précisant le volume et l'année	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Normes internes	Si le ou les principes actifs ne sont pas décrits dans une pharmacopée, il faut fournir une copie des spécifications du fournisseur, avec notamment l'indication des examens effectués et des valeurs limites pour les principes actifs.	Spécifications des fabricants, signées par le responsable de l'assurance de la qualité	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)
Certificat d'analyse	On doit pouvoir disposer d'un certificat d'analyse de confirmation délivré par le fabricant du PPF au moins pour la durée de conservation de tous les lots de ce PPF où se trouvent ces principes actifs et excipients. Le certificat doit être satisfaisant, comme indiqué dans les directives de l'OMS. Il faut pouvoir disposer d'un certificat d'analyse délivré par le fabricant au moins pour la validation du produit.	Certificat d'analyse relatif à chaque principe actif, délivré par le fabricant du PPF	Expert technique (dans le domaine pharmaceutique)

Adaptation des spécifications utilisées dans les dossiers d'appels d'offres de l'UNICEF, 2008-2009.

[a] Peut ne pas s'appliquer à certaines associations.

[b] Valable pour les achats représentant des volumes particulièrement importants.

[c] Règles gouvernant les produits médicaux dans l'Union européenne, Volume 3B ; disponible sur le site http:// www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm.

[d] Voir l'exemple donné à l'ÉTAPE **8** sous « Étiquetage ».

[e] Cette information est également importante pour les laboratoires sous-traitants : dans le cas des formes galéniques liquides et des dérivés solides de l'artémisinine, elle est nécessaire pour la préparation d'un placebo analytique en vue d'identifier d'éventuels artefacts par chromatographie en phase liquide à haute performance.

[f] De nombreux produits présents sur le marché risquent de ne pas être stables en zone IV ; cette exigence doit être renforcée dans le cas des nouveaux produits. Une liste des conditions de stockage pour les études de stabilité à long terme dans divers pays est donnée à l'ÉTAPE **8**, sous « Stabilité ».

[g] Cette exigence peut être difficile à satisfaire et des négociations seront nécessaires au cours du processus d'acquisition. La priorité est d'assurer aux programmes thérapeutiques un approvisionnement ininterrompu en médicaments.

ÉTAPE 5.

Choisir le mode d'acquisition et préparer la documentation pour les appels d'offres

5.1 Mode d'acquisition

Il s'agit d'acquérir des produits de qualité garantie à un prix d'achat qui soit le plus bas possible, de veiller à ce que les fournisseurs soient fiables tant en ce qui concerne les services que la qualité des produits, d'assurer la transparence des transactions et de réduire au minimum les occasions d'interventions illicites dans le processus d'acquisition. On peut distinguer quatre modes d'acquisition (*2*) :

- *L'appel d'offres ouvert* : tout fournisseur peut soumissionner. Ce mode d'acquisition n'est pas recommandé car les critères de qualité auxquels les médicaments doivent répondre sont complexes, et ce sont des experts en matière de réglementation et des spécialistes du secteur pharmaceutique qui ont la charge de les apprécier préalablement au processus d'acquisition (voir **ÉTAPE 4**).
- *L'appel d'offres restreint* : seuls les fournisseurs préqualifiés peuvent soumissionner. Comme indiqué à l'**ÉTAPE 4**, une approbation donnée par le PQP/OMS ou une SRA est considérée comme un bon critère de préqualification d'un produit par les organismes d'achat. S'il n'y a pas ou trop peu de fournisseurs capables de livrer ces produits, on pourra en rechercher d'autres par le canal d'un appel d'offres concurrentiel.
- *L'appel d'offres concurrentiel* : on n'entame des négociations qu'avec un petit nombre de fournisseurs.
- *L'acquisition directe* : les médicaments sont achetés à un seul fournisseur au prix proposé. C'est une option qui n'est pas souhaitable car, en se plaçant sous la dépendance d'un seul et même fournisseur, on ne peut plus avoir la garantie qu'à long terme les produits dont on a besoin continueront à être fournis sans interruption et à un prix abordable.

Pour éviter de dépendre d'un seul fournisseur, certains organismes d'achat retiennent deux adjudicataires ou davantage en leur attribuant une part déterminée de la quantité de médicaments requise. Cette technique de « partage de l'offre » limite les risques en cas de défaillance d'un fournisseur mais elle a des chances de faire monter les prix.

Dans certains pays, on donne la préférence aux producteurs locaux, tout au moins lorsqu'il s'agit d'achats publics. Les fabricants locaux doivent être capables de fournir des PPF répondant aux exigences énumérées dans la spécification (voir **ÉTAPE 4**) s'ils veulent être admis à soumissionner.

➤ ***Les organismes d'achat doivent recueillir les soumissions de plusieurs fournisseurs capables de livrer des PPF répondant aux spécifications exigées.***

➤ ***Le processus d'acquisition nécessite de grandes compétences et d'importantes ressources. Certains acquéreurs, notamment la plupart des gouvernements nationaux, disposent d'un service d'achat expérimenté. Ceux qui n'en ont pas devraient envisager de passer par un organisme d'achat international.***

5.2 Documentation pour les appels d'offres

Au nombre des documents nécessaires aux appels d'offres figurent la spécification technique (voir l'**ÉTAPE 4**) et d'autres exigences qui définissent le cadre commercial et logistique du processus d'acquisition. La documentation doit couvrir l'ensemble des points suivants :

- formes galéniques sous lesquelles les produits doivent se trouver (voir l'**ÉTAPE 1**) ;
- spécifications et documentation techniques à soumettre comme preuve de conformité (voir l'**ÉTAPE 4**) ;
- exigences relatives à l'emballage extérieur et à l'expédition, qui impliquent la conformité aux normes ISO et portent sur les dimensions, les volumes, les précautions à prendre pour l'arrimage, les matériaux, la résistance à l'écrasement, le rembourrage et les marques et inscriptions extérieures ;
- quantités et calendriers de livraison exigés (voir l'**ÉTAPE 2**), conditions de livraison exigées (par exemple Incoterms : franco-transporteur, port ou aéroport important le plus proche) et modalités de la commande ;
- conditions générales à la base du choix des fournisseurs ;
- délais de soumission des offres, délais pour les commandes et les livraisons (les soumissionnaires doivent être rendus attentifs au fait que des délais peuvent être à prévoir, par exemple si les médicaments n'ont pas encore été autorisés dans le pays destinataire.) ;
- procédure de désignation du ou des adjudicataires ;
- toutes conditions particulières touchant l'adjudication, par exemple le fait que la préférence sera donnée aux produits approuvés par le PQP/OMS ou une SRA ou encore que les fournisseurs de monothérapies ne sont pas autorisés à soumissionner ;[1]
- demande aux soumissionnaires d'indiquer leur situation juridique et administrative, les liens qu'ils ont avec le produit, et de s'engager à assurer la constance de la qualité ;
- formulaire d'offre normalisé indiquant les délais de livraison, la date prévue de livraison, le poids brut de la commande, le personnel en charge et les coordonnées des personnes à contacter ainsi que le montant de l'offre, y compris tout rabais éventuel.

La plupart des bailleurs de fonds possèdent leur propre documentation pour les appels d'offres. On peut obtenir des renseignements et des indications sur le processus d'acquisition en consultant les sites Internet de nombreux organismes de financement (voir l'**ÉTAPE 3**). On peut citer à titre d'exemple la boîte à outils pour l'acquisition d'antipaludéens dans le cadre du programme renforcé de lutte contre le paludisme (*34*).

La documentation pour les appels d'offres indique en détail quelles sont les exigences techniques et les critères à respecter pour qu'une soumission soit acceptée.

La documentation pour les appels d'offres constitue la base de tout contrat futur (voir l'**ÉTAPE 10**). Si des modifications sont apportées après coup, elles peuvent entraîner des coûts et des délais supplémentaires, sans compter qu'elles risquent de paraître injustifiées aux yeux des parties contractantes, notamment lorsqu'elles sont inattendues.

[1] Des renseignements à jour sur la position des fabricants au sujet de la commercialisation des monothérapies à base d'artémisinine peuvent être obtenus sur le site Internet du Programme mondial de lutte antipaludique : **http://www.who.int/malaria/monotherapy_manufacturers.pdf**.

Termes à rechercher : **manufacturers « oral arteminisin-based monotherapies » site : who.int**.

- ***Les procédures doivent être cohérentes, de manière que le processus d'adjudication soit loyal et transparent.***
- ***Les exigences techniques doivent être soigneusement élaborées et suffisamment à l'avance pour éviter le plus possible les changements. Toute adaptation prévisible (par exemple l'utilisation d'une langue donnée ou des exigences particulières en matière d'emballage en cas d'utilisation dans un contexte spécifique) doit être indiquée dans la documentation pour les appels d'offres.***

LECTURES RECOMMANDÉES

- WHO. *A model quality assurance system for procurement agencies* (*1*).
- Quick JD et al., eds. *Managing drug supply* (*2*).

ÉTAPE 6.

Appels d'offres

Pour une part importante, l'offre mondiale d'antipaludéens à base d'artémisinine provient de pays qui se sont nouvellement dotés d'une industrie pharmaceutique en progression rapide, notamment la Chine, l'Inde, le Pakistan ou le Viet Nam et, plus récemment, de pays d'Afrique tels que le Ghana, le Kenya, le Nigéria, l'Ouganda, la République-Unie de Tanzanie et le Togo. Des différences existent entre ces pays en ce qui concerne leur politique sur le plan réglementaire ainsi que les exigences et les moyens de leurs systèmes respectifs de réglementation.

L'autorisation d'un médicament dans le pays où il doit être utilisé constitue une exigence légale. Dans de nombreux pays, l'enregistrement/homologation est la condition préalable à toute acquisition par le secteur public. Au niveau local, cette homologation a pour but de s'assurer que les produits sont sans danger, efficaces et de bonne qualité. Malheureusement, la plupart des autorités nationales de réglementation des pays d'endémie palustre manquent de ressources et de moyens. Il existe deux types d'agrément qui permettent de garantir de manière acceptable qu'un PPF présente un niveau convenable de qualité, d'innocuité et d'efficacité : celui du PQP/OMS et celui qui est donné par une SRA. Les principaux bailleurs de fonds et les organismes des Nations Unies sont convenus de considérer que les pays qui participent à la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ICH) constituent par définition des autorités nationales de réglementation rigoureuses (SRA) (voir **Annexe 2**).

➔ ***Les informations émanant du PQP/OMS ou d'une SRA peuvent être utilisées pour accélérer le processus d'homologation dans le pays destinataire.***

EXEMPLE : RECOMMANDATIONS DU GFATM POUR UNE HOMOLOGATION ACCÉLÉRÉE

Pour éviter de limiter la concurrence entre des PPF de qualité garantie, il est recommandé aux autorités nationales de réglementation d'accélérer l'homologation des produits en considérant comme recevables les informations suivantes :

- Pour ce qui est des PPF préqualifiés par l'OMS, la lettre d'approbation de préqualification accompagnée des pièces justificatives, notamment le rapport de préqualification établi par l'OMS et le récapitulatif du fabricant concernant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du PPF accompagné de toutes les informations nécessaires pour le contrôle de qualité des produits et des étalons de référence.
- Pour ce qui est des PPF autorisés par une SRA, le résumé d'orientation du « Document technique commun pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain » (document technique commun/CTD) ou les parties de ce document qui traitent de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du PPF, avec toutes les annexes nécessaires.

6.1 Programme de préqualification de l'OMS (PQP/OMS)

Les produits génériques facilitent l'accès à un traitement antipaludique d'un coût abordable. Comme beaucoup de pays ne disposent que de moyens limités en matière de réglementation, le PQP/OMS se charge d'évaluer les produits selon une procédure normalisée (*19*) qui consiste, entre autres, à examiner les dossiers des produits et à inspecter les lieux de production afin de veiller à ce que toutes les opérations de fabrication soient en tous points conformes aux BPF (*18*) et aux directives complémentaires (*5, 22, 35, 36*). Les observations des SRA sont reconnues par le PQP/OMS.

Le PQP/OMS inspecte également les organismes de recherche qui procèdent sous contrat à des études de bioéquivalence en vue de vérifier que les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de laboratoire établies par l'OMS sont respectées (*37*).

Les fabricants sont invités à « manifester leur intérêt » pour la production de PPF jugés prioritaires en vue d'une évaluation par l'OMS en consultation avec l'UNICEF, l'ONUSIDA et l'UNFPA (Fonds des Nations Unies pour la Population). En 2007, l'OMS et l'UNICEF ont décidé que les producteurs participant à leurs appels d'offres conjoints pour la livraison d'ACT devaient soumettre leurs dossiers au PQP/OMS. En 2008 et 2009, 11 ACT ont été préqualifiées.

Après réception d'une offre, le PQP/OMS vérifie que la documentation est complète et peut être acceptée en vue d'une évaluation. Si ces exigences sont satisfaites, une lettre d'acceptation est adressée au fabricant, avec un numéro de référence PQP/OMS et mention de la date à laquelle la soumission est parvenue au Programme de préqualification. Une fois le processus de préqualification achevé, le PQP/OMS suit la procédure officielle pour, le cas échéant, effectuer une réévaluation, donner suite à des réclamations ou s'assurer que les fabricants maintiennent leur statut de préqualification (voir l'**ÉTAPE 16**).

➤ ***Les informations suivantes relatives aux antipaludéens préqualifiés par l'OMS sont disponibles sur le site Internet du PQP/OMS :***

- liste des PPF avec le numéro de référence, la description du produit, le nom du fabricant, le lieu de production, l'emballage et la date de préqualification ;
- pour l'évaluation des dossiers, les rapports d'évaluation publics, les rapports d'évaluation établis par l'OMS (parties 1-8 : résumé, présentation, brochure d'information sur le produit, récapitulatif des caractéristiques du produit, étiquetage, discussion, étapes précédant et suivant la préqualification) et notifications de suspension ;
- pour les inspections, les rapports publics d'inspection, les rapports publics d'inspection établis par l'OMS (récapitulatifs des rapports d'inspections relatives aux BPF effectuées sur les lieux de production des principes actifs et des PPF, auprès des organismes de recherche et des laboratoires de contrôle de la qualité travaillant sous contrat) et les notes d'avertissement appelées notices of concern (NOC).

On trouve également sur le site Internet la liste des formulations en cours d'évaluation avec indication du statut d'évaluation du dossier mais sans mention du fabricant. Le PQP/OMS travaille avec les autorités nationales de réglementation à l'élaboration de normes uniformes et rigoureuses portant sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques. Des informations sont également données au sujet des séminaires de formation, des ateliers et des réunions qui, pour une part d'entre eux, concernent spécifiquement les antipaludéens.

N.B. : PRÉQUALIFICATION PAR L'OMS

- Une lettre d'acceptation adressée par le PQP/OMS ne signifie pas qu'un produit est préqualifié par l'Organisation. Elle indique simplement que la soumission a bien été reçue et qu'elle va être étudiée.
- En ce qui concerne les PPF préqualifiés par l'OMS, ils doivent correspondre en tous points à ce qui est indiqué sur la liste du PQP/OMS. C'est ainsi par exemple que le même PPF fabriqué par le même producteur dans un lieu différent ne figurant pas sur la liste officielle ne peut être considéré comme préqualifié.

SOURCE D'INFORMATION SUR INTERNET

- WHO PQP (Liste des produits préqualifiés pour le paludisme) **http:// www.who.int/prequal**
Termes à rechercher **Programme préqualification paludisme** ou, en anglais, **prequalification programme malaria**

ÉTAPE 6

6.2 Autorités de réglementation rigoureuses (SRA)

Les autorités de réglementation n'accordent d'autorisation de mise sur le marché pour un PPF qu'après avoir étudié et accepté le dossier relatif à la sécurité et à l'efficacité de ce produit et avoir procédé à une inspection BPF sur le lieu de production afin de contrôler les procédés de fabrication et la conformité aux spécifications. Une première homologation est souvent accordée pour une durée déterminée par l'autorité compétente, après quoi il est procédé à une réévaluation. Si le résultat donne satisfaction, le produit peut recevoir une autorisation de mise sur le marché sans limite de temps.

Une autorisation délivrée par une SRA (selon la définition donnée à l'**Annexe 2**) constitue une garantie raisonnable que le produit est sans danger, efficace et de bonne qualité. Lorsque le lieu de fabrication se trouve en dehors des pays qui participent à l'ICH ou au Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique, l'autorisation est subordonnée à une inspection physique de type BPF selon les critères de l'OMS, de l'ICH ou du Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique. En principe, cette inspection devrait porter sur toutes les installations relatives à la chaîne de production du PPF mais, dans la pratique, ce n'est pas le cas de toutes les inspections.

Sur le plan réglementaire, l'attestation du statut est généralement délivrée sous la forme d'un « certificat de produit pharmaceutique », un document de présentation normalisée recommandé par le système OMS de certification des produits pharmaceutiques (38) (voir l'**Annexe 1**). Délivré par l'autorité nationale de réglementation du pays exportateur, ce document constitue la confirmation que le PPF est autorisé dans ce pays.

Pour renforcer le système, on a proposé (*39*) de faire figurer dans le certificat des informations sur le lieu où les lots sont libérés pour mise en circulation, de ne le délivrer que pour des produits qui ont effectivement reçu une AMM et sont fabriqués dans le pays certificateur (à l'exclusion de ceux qui sont exportés à partir d'un tiers pays de transit) et de le concevoir de manière à empêcher toute falsification.

➔ ***Bien qu'il n'existe aucune liste exhaustive des antipaludéens à base d'artémisinine autorisés par des SRA qui soit accessible au public, certaines organisations tiennent des listes accessibles de leurs produits sur lesquelles figurent un certain nombre de PPF (voir la* Section 6.4*).***

N.B. : STATUT RÉGLEMENTAIRE, CERTIFICAT DE PRODUIT PHARMACEUTIQUE

- Un certificat de produit pharmaceutique du type de celui de l'OMS ne signifie pas que l'OMS approuve le produit. Il signifie simplement que la présentation de ce document est conforme aux recommandations de l'Organisation.
- Le certificat de produit pharmaceutique doit être soit le document original, soit une copie de l'original certifiée conforme.
- Si l'autorité nationale de réglementation du pays producteur ne délivre pas de certificat de produit pharmaceutique du type de celui de l'OMS, il faudra fournir un document équivalent qui indique clairement si le produit est homologué dans ce pays.
- L'homologation doit porter sur le véritable produit. Dans le cas, par exemple, d'un produit coformulé, l'homologation de chacun des deux produits n'est pas suffisante.
- Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est délivrée par une SRA, il doit être précisé dans quel pays la vente est autorisée (ne pas se contenter d'indiquer « uniquement pour l'exportation »). Les médicaments destinés à l'exportation sont souvent soumis à une réglementation moins stricte que ceux qui sont commercialisés dans le pays producteur, notamment en ce qui concerne le respect des BPF et le contrôle de qualité (*40*).

6.2.1 Systèmes spéciaux de réglementation rigoureuse pour les produits exportés

Comme le paludisme n'est pas endémique dans la région de l'ICH, peu d'antipaludéens à base d'artémisinine sont homologués par une SRA. Les lieux de production situés dans des pays où existe une SRA peuvent ne produire que pour l'exportation, ce qui veut souvent dire qu'ils ne sont pas soumis à des inspections aussi rigoureuses et à des exigences aussi strictes en matière de contrôle de qualité (*29*) du fait que, dans beaucoup de circonstances, une homologation « pour l'exportation uniquement » n'a pas pour objet de garantir l'innocuité et l'efficacité du produit qui sera utilisé.

Pour les médicaments qui sont commercialisés exclusivement en dehors de la région de l'ICH, une autorisation peut être délivrée dans le cadre du système réglementaire de l'EMEA, de Santé Canada et de la Food and Drug Administration des États-Unis.

➔ ***Au titre de l'article 58 de l'Union européenne (41), le Comité de l'EMEA pour les produits médicaux à usage humain émet des avis scientifiques en coopération avec l'OMS. Il est admis que cela constitue une évaluation rigoureuse des antipaludéens.***

Les deux autres dispositifs, c'est-à-dire la Loi canadienne C-9 (*42*) et l'approbation provisoire accordée par la Food and Drug Administration des États-Unis (*43*) ne s'appliquent qu'à la fourniture d'antirétroviraux et de produits ayant trait au VIH.

SOURCE D'INFORMATION SUR INTERNET

- EMEA. Système pour évaluer les médicaments hors de la région de l'ICH.
  http://www.emea.europa.eu/htms/human/non eu epar/background.htm
  Termes à rechercher : **« article 58 », opinions « médicaments à usage humain »**

6.3 Évaluation du risque dans le cas de produits pharmaceutiques non approuvés par le Programme de préqualification de l'OMS ou une autorité de réglementation rigoureuse

Certaines formulations peuvent ne pas être disponibles sur le marché en tant que produits préqualifiés par l'OMS ou autorisés par une SRA, comme c'était le cas pour l'artésunate en solution injectable au moment où le présent manuel a été rédigé. En pareilles circonstances, les organismes

d'achat devront envisager l'acquisition d'autres produits en attendant que des PPF évalués de manière rigoureuse puissent être disponibles.

Les PPF qui n'ont pas été approuvés doivent être soumis à une évaluation technique afin de mettre en balance les risques et les avantages inhérents à leur acquisition. Ces risques sont des risques qui concernent la santé publique : inefficacité du traitement, réactions indésirables inattendues et pharmacorésistance. La nature de cette évaluation est conditionnée par les exigences des bailleurs de fonds (voir l'exemple du GFATM ci-dessous) et des pays. Au niveau national, on peut constituer des groupes d'experts avec le personnel chargé de l'évaluation technique des soumissions ou celui de l'autorité nationale de réglementation.

Un exemple de soumission technique, y compris la documentation exigée, est donné à l'**Annexe 3**. Vérifier que les soumissions sont complètes et procéder ensuite à leur évaluation demandent de grandes compétences et beaucoup d'expérience dans le domaine pharmaceutique et en matière de réglementation.

- ***L'évaluation technique des produits qui ne sont pas approuvés par le PQP/OMS ou une SRA peut prendre des mois. Dans la mesure du possible, il faut procéder à l'évaluation avant que le processus d'acquisition ne soit lancé.***
- ***Certains des documents utilisés pour l'évaluation peuvent permettre d'accélérer la délivrance de l'AMM dans le pays (voir l'exemple au début de l'Étape 6).***
- ***La qualité de ces PPF doit être surveillée en permanence. Les produits qui sont préqualifiés par l'OMS ou autorisés par une SRA doivent être achetés aussitôt que possible du fait des contraintes touchant l'évaluation quantitative, l'expédition, la distribution et l'utilisation des médicaments dans les programmes thérapeutiques. Les contrats à long terme (plus d'une année) sont à éviter.***

ÉTAPE 6

EXEMPLE : LE GROUPE EXAMINATEUR D'EXPERTS DU GFATM

Dispositions prises par le GFATM pour le financement des antirétroviraux, des antituberculeux ou des antipaludéens (à partir du 1er juillet 2009) :

- En principe, le GFATM ne financera que des PPF sans danger et efficaces et uniquement s'ils sont approuvés par le PQP/OMS ou une SRA.
- Si moins de deux de ces PPF peuvent être fournis en quantité suffisante dans les 90 jours suivant la commande (ou dans un délai plus long si les acheteurs l'acceptent), le GFTAM pourra, après avis du groupe examinateur d'experts, utiliser ses propres ressources pour acheter des PPF répondant aux conditions d'acquisition. Ce groupe est formé de spécialistes expérimentés appartenant au secteur médical, pharmaceutique et réglementaire.
- Le GFTAM invite les producteurs des formulations recherchées à rédiger des « manifestations d'intérêt » qui seront soumises à l'appréciation du groupe d'experts. Les seuls produits susceptibles d'être pris en considération sont ceux pour lesquels une soumission a déjà été acceptée par le PQP/OMS ou une SRA en vue d'une évaluation et qui sont fabriqués en un lieu où tous les aspects pertinents des BPF sont respectés, ainsi que l'ont montré les inspections effectuées selon les critères de l'OMS, de l'ICH ou du Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique.
- Les fabricants doivent remplir et remettre un questionnaire sur le produit (voir l'**Annexe 3**) accompagné de certificats et de rapports qui attestent de la qualité du produit. Après analyse de ces données, le groupe examinateur d'experts décidera si le PPF répond aux conditions d'acquisition. L'avis donné par le groupe a une durée de validité pouvant aller jusqu'à 12 mois. Si le produit n'est pas approuvé par le PQP/OMS ou une SRA durant cette période, le GFATM peut demander au groupe d'experts d'envisager la prorogation de son avis, si le cas examiné le justifie.
- Sur les 26 PPF répondant aux critères d'acquisition selon l'avis donné par le groupe examinateur d'experts, avec effet au 1er juillet 2009, trois étaient des ACT.

SOURCE D'INFORMATION SUR INTERNET

- GFTAM. Informations sur l'assurance de la qualité (comporte un lien avec la liste des produits répondant aux critères d'acquisition selon le groupe examinateur d'experts)
  http://www.theglobalfund.org/en/ procurement/quality/
  Termes à rechercher : **Fonds mondial ; informations sur l'assurance de la qualité pour les achats**

6.4 Sources de produits pharmaceutiques antipaludéens finis de qualité garantie

Le **Tableau 4** énumère les sites Internet sur lesquels on trouve des listes de produits approuvés par le PQP/OMS, par une SRA ou par un groupe d'experts.

➤ ***Les produits préqualifiés ou ceux qui sont approuvés par une SRA (voir l'Annexe 2) sont ceux qu'il convient d'acheter en priorité (voir les Sections 6.1 et 6.2).***

➤ ***Les acheteurs doivent élaborer une stratégie qui leur permette de réduire au minimum le risque de mauvaise qualité en cas d'achat d'autres produits (voir la Section 6.3).***

➤ ***Indépendamment du statut d'homologation ou de préqualification par l'OMS, il faut demander à tous les fournisseurs de présenter des données qui prouvent que les PPF à fournir dans le cadre d'un appel d'offres donné sont équivalents à ceux qui ont été préqualifiés.***

Tableau 4. Produits pharmaceutiques antipaludéens finis de qualité garantie (PPF)

Organisation et site Internet	PQP/OMS	SRA	Autres
PQP/OMS (liste de produits préqualifiés pour le paludisme) **http://www.who.int/prequal** Termes à rechercher : **programme de préqualification, paludisme**	✓	*	–
Fonds mondial. Liste de produits pharmaceutiques antipaludéens classés en fonction de la politique d'assurance de la qualité du Fonds mondial (uniquement pour information ; les organismes d'achat doivent vérifier le statut d'homologation des produits de cette liste) **http://www.theglobalfund.org/documents/psm/list_malaria.pdf** Termes à rechercher : **« fonds mondial », liste paludisme**	✓	Quelques-unes	Groupe examinateur d'experts
Fonds mondial. Liste des produits qui répondent aux critères d'acquisition selon l'avis du groupe examinateur d'experts **http://www.theglobalfund.org/documents/psm/expertreview panel recommended products 2009.xls** Accessible à partir du lien figurant sur la page relative à « l'assurance de la qualité pour les achats » **http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality** Termes à rechercher : **information sur l'assurance de la qualité pour les achats, Fonds mondial**	–	–	Groupe examinateur d'experts
Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS. Antipaludéens qui peuvent être achetés par l'OMS **http://who.int/malaria/medicines.pdf** Termes à rechercher : **acquisition/achat d'antipaludéens OMS**	✓	Quelques-unes	–
Liste de fournisseurs de l'UNICEF Accès Internet limité, pas ouverte au public Pour des informations générales sur la Division des approvisionnements de l'UNICEF, voir **http://www.unicef.org/supply/index_about.html** Termes à rechercher : **division approvisionnement de l'UNICEF, achats**	✓	Quelques-unes	Experts techniques de l'UNICEF

* La liste du PQP/OMS comporte tous les PPF qui sont provisoirement approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis (antirétroviraux) et elle comportera également les PPF pour lesquels l'EMEA a émis un avis positif au titre de l'article 58 de l'Union européenne.

ÉTAPE 7.

Examen des soumissions et de leur validité

Conformément aux principes qu'il est recommandé de suivre lors de l'acquisition de produits pharmaceutiques (*1*), les fournisseurs doivent être préqualifiés à l'issue d'une évaluation de leurs produits et de leurs lieux de production, comme indiqué à l'**ÉTAPE 6**, avant que ne commence le processus d'acquisition.

Une fois les soumissions reçues, il y a encore un certain nombre de conditions auxquelles les fabricants et les produits doivent répondre avant que les offres soient examinées plus avant.

ÉTAPE 7

7.1 Conditions à remplir par les fournisseurs

- stabilité et bonne réputation sur le plan financier ;
- autorisation en cours de validité de faire le commerce de produits pharmaceutiques ;
- présence d'un pharmacien responsable ;
- existence d'un système d'assurance de la qualité ;
- respect des normes de l'OMS relatives aux bonnes pratiques de distribution (*6*) ;
- application effective du système modèle OMS d'assurance de la qualité pour les organismes d'achat (*1*) ;
- capacité du fournisseur à livrer les quantités demandées ;
- divulgation des sources dans le cas des courtiers (qui peuvent être protégés par un accord de non contournement) ;
- traçabilité (le fournisseur est en mesure de retracer tout le cheminement du produit depuis les matières premières et tout au long du processus de fabrication et de distribution).

7.2 Conditions à remplir par les produits

- respect des exigences minimales indiquées dans la documentation accompagnant les appels d'offres ;
- statut d'homologation (l'obtention d'une AMM dans le pays destinataire peut entraîner des frais et des délais).

Les antipaludéens à base d'artémisinine ne sont pas toujours achetés directement au fabricant et les circuits commerciaux complexes par lesquels il faut passer pour acquérir ces produits posent des problèmes en matière d'assurance de la qualité. Dans de nombreuses régions du monde, les autorités nationales de réglementation bataillent pour assurer la qualité des produits commercialisés dans leurs pays respectifs et elles n'ont guère le moyen de contrôler ceux qui transitent par leur territoire national pour être vendus ailleurs.

➤ ***Il incombe aux acquéreurs de veiller à ce que les fournisseurs, les courtiers et les organismes internationaux respectent ces exigences de base.***

ÉTAPE 8.

Évaluation de la qualité des produits

La présente section du manuel contient des informations relatives à la qualité des produits pharmaceutiques et à la documentation que les fabricants doivent fournir pour en attester (voir l'**Étape 4**). Certains de ces documents doivent être examinés par des spécialistes des questions pharmaceutiques, mais le personnel technique qui intervient dans l'acquisition de ces produits peut utiliser ces informations à titre de référence pour des questions tenant à la qualité lorsqu'il procède à l'évaluation des offres.

8.1 Éléments constitutifs de la qualité d'un produit

8.1.1 Innocuité et efficacité cliniques

L'action thérapeutique et les effets indésirables des PPF sur l'organisme humain sont étudiés dans le cadre de l'évaluation réglementaire préalable à l'autorisation de mise sur le marché. Les modalités varient en fonction de l'évaluation réglementaire à laquelle le produit a été initialement soumis (voir la **Section 8.2**).

➔ ***Dans un contexte où l'action réglementaire s'exerce de manière effective, les organismes d'achat ne devraient pas avoir à reprendre une telle évaluation et ils n'ont d'ailleurs pas qualité pour le faire.***

8.1.2 Qualité des PPF

On juge de la qualité d'un PPF sur la base des critères suivants :

- *la conformité aux spécifications*, c'est-à-dire, par exemple, que le produit contient les bons principes actifs, en quantité et avec la pureté voulues, et que la teneur en impuretés et en produits de décomposition ne dépasse pas les limites fixées au moment de la mise en circulation du lot et pendant toute la durée de conservation ; un certain nombre d'autres paramètres comme la dissolution, la limpidité de la solution et la stérilité des solutions injectables, sont également au nombre des spécifications, en fonction de la forme galénique du produit ;
- *la stabilité*, qui garantit que le PPF stocké dans son emballage de livraison conformément aux instructions du fabricant continuera de répondre aux spécifications et conservera sa biodisponibilité tout au long de la durée de conservation indiquée ;
- *la biodisponibilité*, c'est-à-dire la proportion de la dose d'un produit thérapeutiquement actif qui parvient jusqu'au site d'action ; et
- *un étiquetage et des renseignements corrects et complets*, de manière que le PPF soit prescrit et utilisé comme il convient.

Les procédés de fabrication, les spécifications, les méthodes d'analyse et la durée de conservation d'un PPF sont approuvés au stade de l'évaluation réglementaire. La conformité de chaque lot à ces critères est systématiquement vérifiée par le fabricant avant la mise en circulation. Le fabricant reste responsable de la qualité de son produit pendant toute sa durée de conservation pour autant qu'il soit conservé et transporté conformément à ses instructions.

➔ ***Les organismes d'achat doivent s'assurer de la qualité des PPF présents sur le marché avant toute acquisition.***

8.2 Les différents types de produits pharmaceutiques

Eu égard à leurs conditions de développement et à leur évaluation réglementaire, on peut distinguer trois types de produits pharmaceutiques : les produits princeps ou spécialités originales, les équivalents génériques de ces produits princeps et les nouvelles formulations ou associations de principes actifs bien connus. Chaque type de produit est brièvement passé en revue ci-dessous. L'**Annexe 4** donne la liste des éléments constitutifs de la qualité des produits et indique à quel niveau s'effectue l'évaluation de chacun des trois types de produits.

8.2.1 Produits princeps (spécialités originales)

A l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit contenant une nouvelle entité chimique, l'entreprise innovatrice doit présenter un exposé détaillé des propriétés de cette substance avec ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables. Ces informations sont l'aboutissement de recherches approfondies menées pendant les nombreuses années nécessaires au développement du médicament, à savoir :

- des essais pharmaceutiques : données d'ordre chimique (p. ex. structure, propriétés physiques, synthèse, spécification, impuretés et caractéristiques de stabilité) ;
- des essais précliniques : données relatives aux propriétés pharmacologiques (chez l'homme et chez l'animal), toxicologie (expérimentation animale à court et à long terme, y compris des études de cancérogénicité), études de tératogénicité et de reprotoxicité sur l'animal ;
- des essais cliniques sur des sujets humains : études avant mise sur le marché, notamment des études de phase I (innocuité), de phase II (innocuité et efficacité) et de phase III (études multicentriques d'innocuité et d'efficacité).

Les études de phases I à III sont menées sur un nombre restreint de volontaires en bonne santé pendant une durée limitée et ne permettent pas nécessairement de déceler la totalité des effets à long terme d'un produit. C'est pourquoi une fois l'AMM délivrée, on procède à des études après mise sur le marché et à des études de pharmacovigilance afin de surveiller l'innocuité et l'efficacité à long terme du produit.

Pour garantir la qualité de leurs produits, les fabricants sont tenus de veiller à ce que chaque lot réponde à un certain nombre d'exigences en matière d'identité, de concentration, de dissolution, de pureté et de stabilité, en étant très sévères sur le respect des bonnes pratiques de fabrication.

8.2.2 Médicaments pharmaceutiquement équivalents et produits de substitution

Des produits pharmaceutiquement équivalents peuvent être mis sur le marché lorsque le brevet du médicament princeps est tombé dans le domaine public ou lorsqu'il est sans objet (voir l'**Étape 9**). Les génériques sont des produits qui ont la même teneur en principe(s) actif(s), sous la même forme galénique (un comprimé, par exemple). Les produits de substitution ont également une teneur identique en principe(s) actif(s), mais sous une forme galénique différente (par exemple une gélule à libération immédiate ou une suspension à la place d'un comprimé), avec une voie d'administration et une vitesse de libération du principe actif dans l'organisme qui doivent malgré tout rester les mêmes. Par exemple, un suppositoire ou une gélule à libération lente ne seraient pas des génériques de substitution d'un comprimé à libération immédiate.

Pour l'homologation des génériques, il n'est pas nécessaire de reprendre des essais cliniques pour s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des produits. Ce que l'on demande plutôt aux fabricants, c'est d'apporter la démonstration que leurs produits sont des « copies de bonne qualité » du produit princeps. Dans le cas de produits commercialisés de longue date, il peut ne pas être possible d'identifier le produit princeps. Dans ce cas, on évalue les génériques par rapport à un produit de comparaison.

- Il faut montrer qu'en termes d'efficacité et d'innocuité, les génériques sont thérapeutiquement équivalents au princeps. On procède pour cela à des études de bioéquivalence qui doivent montrer que le générique est libéré dans l'organisme à la même vitesse et dans la même proportion que le produit de comparaison (pour de plus amples détails, voir la **Section 8.3**).
- Les génériques doivent présenter la même qualité de fabrication que les princeps ou du moins une qualité comparable : les lots doivent répondre aux mêmes exigences en termes d'identité, de dosage, de dissolution, de pureté et de stabilité et ils doivent être préparés avec la même rigueur pour ce qui est du respect des BPF.

8.2.3 Nouvelles associations ou formes galéniques

Certains PPF contiennent des principes actifs bien connus sous des formes galéniques ou dans des associations différentes de celles du produit de comparaison. Il y existe, selon le cas, plusieurs manières de faire la preuve de l'innocuité et de l'efficacité de ces produits.

- Si le ou les principes actifs sont identiques en nature et en quantité, mais que la voie d'administration soit différente (par exemple suppositoire au lieu de comprimé), il faut une preuve directe de l'innocuité et de l'efficacité du produit. Il faut donc fournir des données publiées tirées d'essais cliniques portant sur d'autres préparations et au cours desquels le ou les mêmes principes actifs ont été administrés par la même voie ou présenter des informations issues d'essais cliniques effectués sur le produit proposé lui-même.
- Si le nouveau produit est une nouvelle association de différents principes actifs, le cas peut s'avérer plus complexe et il faut alors se reporter aux lignes directrices de l'OMS pour l'homologation des produits médicaux sous forme d'associations fixes (*10*). Quatre situations sont présentées dans ces lignes directrices, chacune avec ses propres exigences pour la mise en évidence de l'innocuité et de l'efficacité du produit.

La conformité aux normes de qualité en matière de fabrication doit être démontrée de la même manière que pour les génériques et les princeps.

8.2.4 Antipaludéens à base d'artémisinine

Peu d'antipaludéens à base d'artémisinine ont été approuvés en tant que médicaments princeps par une SRA en raison de l'absence de marché pour ces produits dans les pays qui disposent d'un tel organisme. Comme les informations relatives à l'innocuité et à l'efficacité cliniques de ces produits sont maintenant largement attestées dans la littérature (*44–46*), il y a également peu d'ACT génériques qui aient été calquées sur des produits princeps évalués de manière rigoureuse.

Un grand nombre d'antipaludéens à base d'artémisinine sont des formulations (par exemple des comprimés bicouche) ou des associations nouvelles (par exemple les associations fixes d'artésunate et d'amodiaquine). Un certain nombre d'autres sont des copies génériques de ces nouvelles formulations.

➤ ***Les antipaludéens à base d'artémisinine sont difficiles à évaluer dans le cadre réglementaire.***

➤ ***Avant d'envisager le choix d'un produit, les organismes d'achat peuvent s'inspirer des informations données à l'annexe 4 pour s'assurer qu'une évaluation complète en a été effectuée par une autorité nationale de réglementation. On peut également consulter les comités compétents qui sont habilités à prendre, dans certaines circonstances, des décisions dans l'intérêt de la santé publique.***

8.3 Biodisponibilité et bioéquivalence

8.3.1 Biodisponibilité

On entend par biodisponibilité la vitesse et le taux d'absorption, de distribution et d'élimination d'un principe actif une fois que le médicament qui le contient a été administré. Si un produit destiné à avoir un effet systémique n'est pas biodisponible, il ne peut pas avoir l'effet souhaité sur l'organisme.

Alors que les solutions injectables et la plupart des solutions à prendre par voie orale sont absorbées presque immédiatement par l'organisme (en fonction de la facilité avec laquelle le principe actif traverse les membranes cellulaires), il faut s'assurer de la biodisponibilité des autres formes galéniques telles que les comprimés, les gélules, les produits transdermiques et certaines préparations à administrer par voie parentérale ou orale. Les principes actifs présents dans ce dernier type de produits vont être absorbés à une vitesse différente en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité (selon le système de classement biopharmaceutique (*7*)), de la vitesse de libération à partir de la forme galénique, des excipients et des pelliculages utilisés, de la taille des particules médicamenteuses et, dans le cas des principes actifs peu solubles, de la forme cristalline (polymorphisme).

On fait une distinction entre biodisponibilité absolue et biodisponibilité relative :

- La *biodisponibilité absolue* d'une forme galénique donnée (un comprimé, par exemple) représente la fraction de la dose administrée qui, une fois absorbée, pénètre intacte dans la circulation générale, par rapport à la quantité de la même dose de principe actif qui est absorbée après injection intraveineuse (la biodisponibilité est supposée dans ce cas être égale à 100 %).
- La *biodisponibilité relative* représente la fraction de la dose administrée sous une forme galénique donnée (un comprimé, par exemple) qui, une fois absorbée, pénètre dans la circulation générale, comparativement à une forme galénique contenant le même principe actif (une gélule, par exemple). On peut par conséquent utiliser la biodisponibilité relative pour déterminer les effets d'une différence de formulation sur la biodisponibilité systémique d'un médicament donné. La bioéquivalence (voir ci-dessous) est une extension de cette notion, dans laquelle la biodisponibilité d'un principe actif particulier présent dans un générique est comparée à celle du produit princeps.

➔ ***La biodisponibilité des nouveaux principes actifs est évaluée par les autorités nationales de réglementation avant l'homologation des PPF.***

8.3.2 Bioéquivalence

Des études de bioéquivalence sont effectuées dans le cadre de l'évaluation réglementaire des génériques afin de montrer que les principes actifs sont libérés dans l'organisme à la même vitesse et dans la même proportion qu'avec le produit de comparaison. Si tel est le cas, on considère que l'efficacité et les effets indésirables seront, pour l'essentiel, identiques (dans la mesure où les impuretés présentes dans le générique sont comparables à celles que contient le produit de comparaison).

➔ ***C'est la bioéquivalence qui indique si un PPF générique est une « bonne copie » du produit princeps ou du produit de comparaison.***

a) Choix du produit de comparaison

Les tests de bioéquivalence ne peuvent être effectués qu'à condition de disposer d'un produit de comparaison approprié (produit de référence). Cependant, il n'existe dans le cas des associations médicamenteuses à base d'artémisinine ni association qui ait été évaluée de manière rigoureuse,

ÉTAPE 8

ni principe actif dont l'usage thérapeutique ait été établi sur le plan clinique. L'OMS tient à jour une liste d'antipaludéens susceptibles de servir de produits de comparaison.

SOURCE D'INFORMATION SUR INTERNET

- Liste « active » de produits de comparaison recommandés publiée sur le site Internet du PQP/OMS. **http://apps.who.int/prequal/info_applicants/info_for_applicants_bioequivalence_comparator.htm.**
  Rechercher la liste des produits recommandés à utiliser pour la comparaison avec les antipaludéens.
  Termes à rechercher (en anglais) : **prequalification programme comparator applicants** (à l'intention des demandeurs de produits de comparaison pour les génériques)

b) Méthodes pour évaluer la bioéquivalence

Les méthodes à utiliser pour évaluer la bioéquivalence à des fins réglementaires dépendent de la nature du produit (*7*). Des tests *in vivo* sur des sujets humains volontaires sont nécessaires pour les types suivants de produits (qui correspondent à la plupart des antipaludéens à base d'artémisinine) :

- formes pharmaceutiques orales à libération immédiate à action générale, dans la mesure où les critères suivants sont applicables :
  - médicament dont l'utilisation est essentielle ;
  - marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire lorsque la dose efficace minimale et la dose maximale sans danger sont proches), forte pente de la courbe dose-réponse (c'est-à-dire qu'une petite augmentation de la dose entraîne une grosse différence dans la réponse au médicament) ;
  - problèmes avérés de biodisponibilité ou de bioéquivalence avec le principe actif ou ses formes galéniques (sans rapport avec des problèmes de dissolution) ;
  - données scientifiques tendant à prouver qu'il y a des différences dues au polymorphisme, dans les excipients ou dans les procédés de fabrication qui sont susceptibles de modifier la bioéquivalence.
- formes pharmaceutiques ni orales, ni parentérales qui sont destinées à agir au niveau général (comme les suppositoires) ;
- associations fixes à action générale dont au moins un principe actif doit être étudié *in vivo* ; et
- formes pharmaceutiques orales à libération modifiée (formes retard ou formes à libération prolongée).

En fonction du type de produit à évaluer, différents types d'études de bioéquivalence pourront s'avérer nécessaires.

Les études les plus courantes et les plus simples sont les études pharmacocinétiques portant sur l'évolution de la concentration du médicament au cours du temps. La variable la plus communément étudiée est la quantité totale de médicament absorbée, c'est-à-dire l'aire sous la courbe, mais la concentration maximale (C_{max}) et le temps T_{max} au bout duquel la C_{max} est atteinte sont également des variables importantes. Les études pharmacocinétiques sont bien adaptées l'évaluation de la bioéquivalence des génériques par rapport à un produit de comparaison et elles permettent également d'évaluer la bioéquivalence des associations fixes soit par rapport au produit princeps correspondant, soit par rapport à chacun des principes actifs contenus dans les princeps si aucun essai clinique n'a été effectué avec l'association. Ces études peuvent également fournir une mesure de la qualité pharmaceutique *in vivo*.

N.B. : CONCLUSIONS ET RAPPORTS DES ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES DESTINÉES À ÉVALUER LA BIOÉQUIVALENCE IN VIVO

- Le rapport d'une étude de bioéquivalence doit comporter le nom et l'adresse tant de l'organisme de recherche sous contrat que des chercheurs qui ont été chargés d'effectuer l'étude avec toute la documentation relative au protocole expérimental ainsi qu'à la conduite de l'étude et à son évaluation, conformément aux bonnes pratiques cliniques (*47*) et aux bonnes pratiques de laboratoire (*48*).
- En principe, les échantillons doivent provenir de lots issus de la production industrielle ou de lots pilotes et ne doivent pas représenter moins de 10 % des lots correspondant au plein régime de production ou de 100 000 unités, le plus élevé des deux chiffres étant retenu (sauf justification contraire). Ces échantillons doivent être produits avec des équipements, des machines et des procédés similaires à ceux qui servent à fabriquer les médicaments qui seront utilisés.
- Le produit de comparaison doit de préférence être le médicament princeps. On ne peut utiliser des génériques comme produits de comparaison que si l'on ne dispose d'aucun produit princeps. Dans le cas contraire, il risque de se produire un phénomène de dérive (« bio-creep phenomenon »), à savoir que le produit dont on évalue la bioéquivalence va progressivement devenir de moins en moins similaire au produit princeps et que, pour finir, on ne pourra plus considérer les deux médicaments comme interchangeables. Dans le cas des associations fixes, c'est chaque constituant qu'il faut utiliser comme produit de comparaison, à moins qu'on ne dispose, à titre de comparaison, d'une association fixe équivalente ayant fait l'objet d'études approfondies dans le cadre d'essais cliniques. Avec un produit de ce genre, on dispose d'éléments d'appréciation directs sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité, et c'est donc un bon produit de comparaison.
- Le nombre de participants à l'étude doit être justifié au moyen de tests statistiques. Il ne doit généralement pas être inférieur à 12 et, dans la plupart des études, ce nombre est compris entre 18 et 24.
- La bioéquivalence est attestée si l'intervalle de confiance à 90 % autour de la moyenne géométrique (transformation logarithmique) du rapport des aires sous la courbe (biodisponibilité relative par rapport au produit princeps) a pour limite inférieure 80 % et pour limite supérieure 125 %. Il faut également indiquer les profils de dissolution in vitro du produit expertisé et du produit de référence.

Lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer des études pharmacocinétiques, par exemple dans le cas de médicaments qui ne passent pas dans la circulation générale mais sont conçus pour agir localement, on peut procéder à des études pharmacodynamiques pour établir la bioéquivalence. Les études de ce type fournissent une mesure de l'effet pharmacologique ou thérapeutique qui permet de justifier les assertions d'innocuité ou d'efficacité. Cette méthode n'est généralement pas utilisée dans le cas des antipaludéens à base d'artémisinine qui sont conçus pour agir dans le courant sanguin.

➔ ***Dans le cas des antipaludéens à base d'artémisinine pour lesquels il existe un produit de comparaison approprié, l'évaluation de la bioéquivalence par des études pharmacocinétiques in vivo constitue la méthode de choix pour déterminer de manière indirecte l'innocuité et l'efficacité cliniques.***

ÉTAPE 8

c) Dérogations à l'évaluation de la bioéquivalence (« biowaivers »)

Pour certains types de médicaments, il n'est pas nécessaire de procéder à une détermination de la bioéquivalence in vivo. Il peut donc y avoir dérogation à cette exigence et la bioéquivalence est alors établie in vitro en effectuant des mesures de dissolution. Des directives claires pour l'évaluation des produits qui peuvent être dispensés d'une étude de bioéquivalence sont en cours d'établissement par les autorités nationales de réglementation. L'OMS a adjoint à sa liste de médicaments essentiels une liste de formes galéniques orales en indiquant celles qui sont susceptibles d'être assorties d'une dérogation sur la base de leur solubilité, de leur perméabilité et de leurs risques potentiels (*16*). **Aucun des antipaludéens à base d'artémisinine ne remplit les conditions pour être dispensé d'une étude de bioéquivalence**.

d) Évaluation de la bioéquivalence in vitro

Une fois que l'on a étudié *in vivo* les dosages extrêmes en principe actif, on peut procéder à des études *in vitro* (tests de dissolution) pour évaluer d'autres dosages, à condition que le produit ait une pharmacocinétique linéaire qui permette une interpolation et, également, à condition qu'il y ait proportionnalité entre ces dosages (mélange commun, par exemple).

Pour l'exécution des tests de dissolution destinés à l'évaluation de la bioéquivalence, il y a davantage de conditions que pour ceux qui sont destinés au contrôle de qualité. Il faut déterminer la quantité *Q* de produit dissous en fonction du temps t sur au moins 12 unités, dans trois milieux (à pH 1,2, 4,5 et 6,8) et avec des échantillons prélevés à intervalles de brève durée, par exemple 10, 15, 20, 30, 45 et 60 min. Pour plus de détails sur les conditions des tests de dissolution, se reporter aux lignes directrices de l'OMS concernant les critères d'homologation destinés à établir l'interchangeabilité des produits pharmaceutiques multisources (génériques) (*36*).

LECTURE RECOMMANDÉE

- Lignes directrices de l'OMS relatives aux questions suivantes : établissement de l'interchangeabilité des produits multisources (*36*), exécution des études de bioéquivalence *in vivo* (*49*) et dérogations aux études de bioéquivalence (*37*).

8.4 Stabilité des produits

On entend par stabilité d'un produit pharmaceutique son aptitude à maintenir ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites déterminées tout au long de sa période de conservation. Les produits pharmaceutiques peuvent subir une décomposition chimique ou une modification physique par suite d'une exposition à la lumière ou à des températures et à un degré d'humidité élevés, ou encore en raison de réactions chimiques avec les excipients ou entre les principes actifs dans le cas des associations fixes. Les conséquences peuvent en être, entre autres, les suivantes :

- diminution ou augmentation de la teneur en principe actif (augmentation de la concentration des solutions due à une perte de solvant) ;
- formation de produits de décomposition potentiellement toxiques ;
- changement d'aspect, qui est susceptible d'affecter l'acceptabilité du produit par le malade ;
- modification fonctionnelle, par exemple modification de la vitesse ou du profil de dissolution ou encore de la biodisponibilité ;
- dégradation de l'état microbiologique (par exemple développement bactérien) ; et
- détérioration de l'emballage, de la qualité de l'étiquetage et de celle du produit.

Les produits à base d'artémisinine ont tendance à être instables. Alors que les principes actifs sont relativement stables, la plupart des PPF n'ont qu'une brève durée de conservation de 24 mois en raison de l'instabilité des principes actifs une fois formulés, notamment sous la forme d'associations fixes (*31*).

➤ ***La stabilité des produits à base d'artémisinine pose problème et il faut y veiller maintes fois au cours du processus d'acquisition.***

8.4.1 Essais de stabilité

Pour étudier la stabilité d'un produit, on le maintient pendant une durée déterminée dans des conditions définies de température et d'humidité et on l'analyse à divers intervalles de temps afin de déterminer s'il y a des changements. Ces analyses doivent porter sur des caractéristiques susceptibles de se modifier pendant le stockage et d'affecter la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit. Il faut valider les méthodes d'analyses utilisées, c'est-à-dire vérifier qu'elles sont suffisamment sensibles et spécifiques pour révéler la présence des substances susceptibles d'apparaître dans le produit étudié.

Il est important que les PPF soient examinés dans le même emballage que celui dans lequel ils seront commercialisés et stockés.

Dans le cas de produits à diluer ou à reconstituer avant d'être administrés, il faut déterminer la stabilité « en cours d'utilisation » afin de définir la durée et les conditions de conservation optimales du produit une fois celui-ci prêt à être administré.

ÉTAPE 8

8.4.2 Détermination de la durée de conservation et des conditions de stockage

La réglementation exige l'exécution d'études de stabilité en bonne et due forme afin de déterminer pendant quelle durée le produit pourra être conservé tout en restant conforme à ses spécifications, pour autant qu'il soit stocké conformément aux indications qui figurent sur l'étiquette.

Ces études doivent être effectuées soit sur une longue période (correspondant à la durée de stockage souhaitée), soit en accéléré (c'est-à-dire dans des conditions de température et d'humidité qui excèdent les conditions prévisibles de stockage ultérieur). Bien que les résultats des études de stabilité en accéléré ne permettent pas toujours de prévoir les modifications d'ordre physique, on peut s'en servir pour établir une durée de conservation provisoire et évaluer les effets d'une violation, pendant un court laps de temps, des conditions de stockage spécifiées sur l'étiquette, comme cela peut arriver pendant l'expédition.

Une durée de conservation provisoire de 24 mois est attribuée à la plupart des antipaludéens à base d'artémisinine lors de leur AMM si les résultats des études de stabilité en conditions accélérées (d'une durée d'au moins 6 mois) et des études de stabilité à long terme (12 mois) le justifient. La durée de conservation est ensuite confirmée par des études à long terme couvrant toute la période de stockage. Ces études s'effectuent généralement sur les trois premiers lots de production, de préférence en utilisant des principes actifs provenant de lots différents. Le suivi après AMM est assuré par une étude de stabilité portant sur un lot par année et les résultats en sont examinés dans le cadre des programmes d'inspection menés pour vérifier le respect des BPF.

Étant donné la brièveté de la durée de conservation des PPF à base d'artémisinine, il est important de savoir à partir de quelle date commence la période de conservation. Selon la réglementation de l'EMEA (*50*), cette date correspond à la date de libération des lots ; toutefois, si les tests effectués en vue de la mise en circulation remontent à plus de 30 jours après la date de production, c'est la date de production (la date de la première étape au cours de laquelle le principe actif est associé aux autres substances) qui doit être prise comme date initiale de la période de conservation.

8.4.3 Zones climatiques

On a défini, pour les études de stabilité, des conditions de stockage qui correspondent à quatre zones climatiques numérotées de I à IV. L'idéal serait d'évaluer la stabilité des antipaludéens pour la zone IV (climats chauds et humides ou marché mondial), qui est subdivisée en zones IVa et IVb (*21*). Les conditions dans lesquelles les études de stabilité en zone IV doivent se dérouler sont définies comme suit dans les directives de l'OMS (*4*) :

Tableau 5. Conditions des études de stabilité en zone IV selon les directives de l'OMS

Type d'étude	Température (°C)	Humidité relative (%)	Temps écoulé depuis que les échantillons ont été soumis aux tests (en mois)
En accéléré	40 ± 2	75 ± 5	Minimum, 6
A long terme (zone IVa)	30 ± 2	65 ± 5	6 ou 12*
A long terme (zone IVb)	30 ± 2	75 ± 5	6 ou 12*

* Six mois pour les principes actifs stables,12 mois pour les dérivés de l'artémisinine, qui ne sont pas stables.

Les conditions requises pour les études de stabilité à long terme ont été établies à l'intention des États Membres de l'OMS (voir l'**Annexe 5**).

L'organisme d'achat doit s'assurer que les assertions relatives à la stabilité des PPF qui figurent sur l'étiquette correspondent aux exigences du pays où ces PPF seront utilisés.

8.4.4 Instructions pour le stockage

Les instructions pour le stockage qui découlent des résultats des études de stabilité doivent être conformes aux recommandations de l'OMS reproduites ci-dessous.

Tableau 6. Instructions pour le stockage conformément aux recommandations de l'OMS

Instruction figurant sur l'étiquette	Interprétation
Ne pas conserver au-dessus de 30 °C	Conserver entre +2 °C et +30 °C
Ne pas conserver au-dessus de 25 °C	Conserver entre +2 °C et +25 °C
Conserver au réfrigérateur	Conserver entre +2 °C et +8 °C
Conserver au congélateur	Conserver entre -15 °C et -25 °C
Ne pas réfrigérer	En plus de la mention « ne pas conserver au dessus de 30 °C (25 °C) », principalement pour les préparations semi-solides ou liquides qui ne doivent pas être conservées au réfrigérateur
Ne pas congeler	En plus de la mention « conserver au réfrigérateur », principalement pour les préparations semi-solides ou liquides qui ne doivent pas être congelées
Protéger de l'humidité	Conserver à un degré d'humidité relative ne dépassant pas 60 % dans les conditions normales de stockage ; à donner aux malades dans un récipient résistant à l'humidité
Tenir à l'abri de la lumière	Donner aux malades dans un récipient opaque

8.4.5 Études de stabilité complémentaires

En ce qui concerne les produits testés uniquement dans les conditions de stockage correspondant aux zones I et II (comme le recommandent les directives de l'ICH), on effectuera des études de stabilité complémentaires pour confirmer leur stabilité en zone IVb (climats chauds et humides ou diffusion sur le marché mondial). Le cas échéant, des données complémentaires devront être fournies pour confirmer que les produits sont stables dans certaines conditions particulières de transport ou dans certaines conditions climatiques hors stockage. L'**Annexe 5** indique les conditions confirmées pour le stockage de longue durée dans les différents pays.

N.B. : CONCLUSIONS ET RAPPORTS DES ÉTUDES DE STABILITÉ

Toute assertion faisant état de la stabilité du produit stocké dans les conditions spécifiées et pendant la durée de conservation prévue doit être étayée par le rapport d'une étude de stabilité. Ce rapport doit donner des informations détaillées sur l'emballage, le récipient ou les systèmes de fermeture qui doivent être identiques à ceux dans lesquels le PPF sera livré ultérieurement.

Les études de stabilité sont considérées comme positives si les conditions suivantes sont remplies :

- tests pratiqués sur au moins trois lots de la taille des lots industriels ou des lots pilotes et représentant au moins 10 % du volume des lots industriels ;
- tests pratiqués au moins tous les 3 mois au cours de la première année, puis tous les 6 mois la seconde année et chaque année par la suite dans le cas des études à long terme, et au moins à trois reprises dans le cas des études en conditions accélérées ;
- modification du contenu ne dépassant pas 5 % de la valeur constatée initialement ou contenu qui satisfait aux critères d'acceptabilité pour ce qui est de l'activité déterminée par des méthodes biologiques ou immunologiques ;
- produits de décomposition et contamination microbiologique qui restent dans des limites acceptables ;
- acceptabilité du produit quant à son aspect, ses caractéristiques physiques et les résultats des épreuves de fonctionnalité (par exemple couleur, dureté, friabilité, séparation des phases, pH) ; et
- dans le cas des formes galéniques solides pour administration orale, conformité de 12 doses aux critères d'acceptabilité concernant la dissolution. Ces critères doivent être identiques à ceux qui sont appliqués pour les tests effectués en vue de la libération des lots.

Le rapport doit préciser les spécifications et les méthodes utilisées. Pour les analyses et pour la détermination des produits de décomposition des antipaludéens à base d'artémisinine, des méthodes spécifiques telles que la chromatographie en phase liquide à haute performance ou la chromatographie en phase gazeuse doivent être utilisées. Les modes opératoires utilisés pour évaluer la stabilité des PPF doivent avoir été validés ou vérifiés, et il faut noter l'exactitude et la précision (écart type) de cette validation.

Le rapport doit également comporter les courbes de tendance des paramètres intéressants, des analyses, une discussion des résultats et les conclusions qu'on peut tirer au sujet de la durée de conservation et des conditions de stockage si l'on constate une tendance manifeste. Dans la mesure du possible, on donnera des résultats numériques plutôt que de se contenter d'indiquer « répond ou est conforme aux spécifications ».

Le rapport doit être signé par la personne responsable de l'étude.

De nouvelles données de stabilité sont nécessaires en cas de changements concernant les PPF qui seraient susceptibles d'en modifier la stabilité, comme des modifications apportées à certaines étapes ou à toute la voie de synthèse d'un principe actif, à la composition du PPF ou à son emballage primaire (voir l'**ÉTAPE 16**).

ÉTAPE 8

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established APIs in conventional dosage forms* (*4*).
- Kindermans JM et al. Ensuring sustained ACT production and reliable artemisinin supply. *Malaria Journal*, 2007, 6:125. doi:10.1186/1475-2875-6-125 (*31*).

8.5 Spécifications pharmaceutiques et méthodes d'analyse

Les spécifications pharmaceutiques et des méthodes d'analyse validées sont à la base du contrôle de qualité des principes actifs et des produits pharmaceutiques finis.

8.5.1 Spécifications pharmaceutiques

Lors du développement d'un médicament, on définit et on décrit en détail quelles devront être ses propriétés en précisant également au moyen de quelles méthodes chacune de ses caractéristiques sera étudiée. Ces différents tests portent notamment sur des caractéristiques telles que l'aspect, l'identité, la teneur, les substances apparentées (impuretés), la dissolution et la désagrégation (pour les formes galéniques solides), l'uniformité de la teneur ou les variations de poids (pour les formes galéniques solides), le pH (pour les liquides), les limites de la contamination microbienne, la stérilité et l'absence d'endotoxines bactériennes (pour les solutions injectables).

Les spécifications pharmaceutiques sont un moyen de procéder à un contrôle indépendant de la qualité d'un produit à n'importe quel moment de sa période de conservation.

Les résultats des contrôles effectués au moyen de méthodes d'analyse validées sont reportés sur les certificats des lots et sur les certificats d'analyse (voir ci-dessous).

8.5.2 Méthodes d'analyse

a) Tests d'identité

Ces tests d'identité ont pour but de prouver que les produits contiennent les bons principes actifs et consistent en général à comparer une propriété de l'échantillon (par exemple son spectre, son comportement chromatographique, sa réactivité chimique) à la même propriété d'un étalon de référence. Dans le cas des antipaludéens à base d'artémisinine, on peut vérifier l'identité par spectrophotométrie infrarouge. Si l'on ne dispose pas d'un spectrophotomètre IR, on peut effectuer une chromatographie sur couche mince et utiliser divers réactifs.

b) Analyses quantitatives

Le dosage d'une substance ou d'un produit, c'est-à-dire sa teneur en principe actif par unité de dose, est déterminé par une analyse quantitative. Pour un PPF, le résultat obtenu doit se trouver dans une certaine fourchette de pourcentage par rapport à la valeur indiquée sur l'étiquette. Parmi les méthodes d'analyse quantitative utilisées pour le contrôle des antipaludéens à base d'artémisinine figurent la chromatographie en phase liquide à haute performance ou la spectrophotométrie dans le visible ou l'ultraviolet.

c) Substances apparentées

La recherche des substances apparentées (impuretés) qui peuvent se former lors de la synthèse d'un principe actif ou par décomposition s'effectue par des méthodes chromatographiques, qui peuvent d'ailleurs être les mêmes que pour l'analyse quantitative. Les méthodes préconisées par les pharmacopées ont leurs limites à cet égard étant donné que nombre d'entre elles ont été élaborées pour rechercher les substances qui sont susceptibles de se former au cours de la voie de synthèse utilisée pour produire le médicament princeps. Si on a utilisé une autre voie de synthèse pour obtenir le principe actif, ces méthodes ne permettront pas nécessairement de mettre en évidence les impuretés. Les contrôles de qualité préalables à la mise sur le marché doivent donc être complétés par d'autres méthodes le cas échéant, et la surveillance après mise sur le marché prend de plus en plus d'importance.

d) Tests de dissolution et de désagrégation

Les tests de dissolution permettent de mesurer la vitesse de passage en solution des principes actifs à partir d'un comprimé ou d'une gélule dans des conditions contrôlées. On effectue une analyse quantitative pour déterminer la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution à différents instants.

Au cours des trois dernières décennies, les tests de dissolution se sont affirmés comme un puissant outil pour caractériser la qualité des produits pharmaceutiques à usage oral.

- Lorsqu'on les effectue à un ou plusieurs intervalles de temps déterminés dans un milieu et dans des conditions bien définis (appareillage utilisé, vitesse de rotation et température), ces tests permettent de surveiller la constance des lots au cours du processus de fabrication ainsi que la constance ultérieure des caractéristiques de libération des produits tout au long de la période de stockage. Les critères d'acceptabilité doivent être suffisamment sévères pour que l'on puisse relever d'éventuelles différences dans ces caractéristiques de libération.
- Comme la vitesse de dissolution dépend de certaines caractéristiques des formes galéniques telles que la distribution granulométrique ou encore de la forme cristalline (polymorphisme ou solvatation) du ou des principes actifs et également de propriétés mécaniques telles que la teneur en eau et la résistance à l'écrasement du PPF, les tests de dissolution permettent de mettre en évidence tout changement survenant pendant la fabrication ou le stockage.
- Les profils de dissolution peuvent être utilisés pour vérifier la similitude *in vitro*. Pour cela, on mesure la vitesse de dissolution à divers intervalles de temps dans différents milieux correspondant aux conditions qui règnent dans les voies digestives. Les profils de dissolution des médicaments expertisés et des produits de comparaison doivent figurer dans la documentation qui accompagne les rapports d'études de bioéquivalence *in vivo*.

Si l'on n'effectue pas de tests de dissolution, il faut mesurer le temps que prennent les comprimés ou les gélules pour se désagréger sans laisser de résidu une fois immergés dans un liquide. Si le résultat obtenu se situe dans des limites acceptables, on peut en conclure que les principes actifs seront libérés dans l'organisme comme prévu. En ce qui concerne les principes actifs qui sont rangés parmi les produits peu solubles dans le système de classification biopharmaceutique, comme c'est le cas des artémisinines, il est recommandé de procéder à des tests de dissolution.

ÉTAPE 8

e) Tests d'uniformité de teneur et de masse

Le but des tests d'uniformité de teneur est de déterminer si les principes actifs et les excipients ont été correctement mélangés au cours de la fabrication. C'est une considération importante dans le cas des associations fixes et également pour les comprimés sécables car il faut que chaque unité ou partie d'unité contienne la quantité de principe actif correspondant à la posologie recommandée. Pour déterminer quand il y a lieu de contrôler l'uniformité de teneur (en général lorsqu'un comprimé contient moins de 25 mg ou moins de 25 % de principe actif), on consultera les différentes pharmacopées et les lignes directrices de l'OMS relatives aux associations fixes (*10*).

Si l'on ne contrôle pas l'uniformité de teneur (dans le cas des comprimés ou des gélules ne contenant qu'un principe actif dont la dose unitaire est de plus de 25 mg ou qui représente plus de 25 % en poids de la forme galénique), on procède à un contrôle de l'uniformité de masse. Si le poids des formes galéniques est raisonnablement uniforme, on peut en conclure que chacune d'elles contient la quantité voulue de principe actif.

f) Autres tests

Les autres types de contrôle portent sur l'aspect, le pH et les limites de contamination microbienne dans le cas des formes galéniques liquides. On contrôle également la stérilité et l'absence d'endotoxines bactériennes si nécessaire (dans le cas des solutions injectables, p. ex.).

8.5.3 Normes relatives aux spécifications

Il existe différentes normes par rapport auxquelles on vérifie la conformité des principes actifs et des PPF aux spécifications pharmaceutiques. Elles diffèrent par la manière dont elles ont été élaborées, validées et utilisées au fil du temps et on les utilisera dans l'ordre de préférence suivant :

- normes des pharmacopées ;
- normes appliquées par les fabricants des produits princeps (si aucune monographie n'a été publiée dans une des pharmacopées) ;
- normes appliquées par les génériqueurs (s'il n'existe pas de produit princeps équivalent, s'il n'y a pas de normes disponibles applicables à ce produit ou si les normes relatives à ce produit ne peuvent pas être appliquées au générique) ;
- normes et méthodes d'analyse établies par un laboratoire indépendant (si les fabricants ne communiquent pas les méthodes qu'ils utilisent en interne).

a) Normes et substances de référence de la pharmacopée

Les pharmacopées sont des publications nationales juridiquement contraignantes qui contiennent des spécifications et des méthodes d'analyse et d'essai, désignées sous le nom de monographies, pour le contrôle des principes actifs et des formes galéniques (PPF). Elles contiennent également un certain nombre de prescriptions générales concernant la qualité des produits et qui portent notamment sur la pureté microbiologique, les tests de dissolution, la friabilité ou la stabilité des comprimés. Nombre de ces monographies reposent sur les spécifications établies par les fabricants des produits princeps. C'est elles qu'on utilise de préférence pour le contrôle de la qualité des produits car elles ont été validées et normalisées au cours de leur rédaction et de leur utilisation par un grand nombre de laboratoires de contrôle.

On entend par « substance de référence » une substance authentifiée de constitution uniforme utilisée lors de certains contrôles de nature physique ou chimique, dont on compare ses propriétés à celles du produit à expertiser et dont le degré de pureté correspond à l'usage qu'on veut en faire (*20*). Les autorités responsables des pharmacopées établissent les substances chimiques de référence primaires avec les monographies correspondantes. C'est sur cette base que les collections nationales et régionales de substances de référence secondaires ont été établies. En cas de doute ou de contestation au sujet des substances de référence secondaires, on reprendra les contrôles conformément à la norme de la pharmacopée.

La *Pharmacopée internationale*, dont l'OMS assure la tenue et la mise à jour, privilégie les médicaments essentiels. Elle comporte un vaste ensemble de monographies en développement constant qui portent sur les antipaludéens à base d'artémisinine. Des spécifications sont préparées de manière indépendante dans le cadre d'une consultation internationale. Les besoins des pays en développement sont pris en considération. Les méthodes d'analyse exposées sont les méthodes classiques et, lorsque des méthodes complexes sont proposées, d'autres méthodes, connues pour leur robustesse, sont également données. Les substances chimiques de référence internationales sont répertoriées dans les lignes directrices correspondantes de l'OMS (*51*). Les commandes peuvent être adressées par courriel aux adresses suivantes : **qsm@who.int** et **icdra@who.int**.

➔ ***Les pharmacopées généralement reconnues par les organismes d'achat de médicaments sont la Pharmacopée britannique, la Pharmacopée internationale, la Pharmacopée européenne et la Pharmacopée des États-Unis (uniquement pour les excipients et les principes actifs).***

b) Monographies des pharmacopées relatives aux antipaludéens à base d'artémisinine

La liste des monographies de la *Pharmacopée international*e relatives aux antipaludéens à base d'artémisinine arrêtée à janvier 2009 ainsi que les prescriptions générales concernant les formes galéniques sont données au **Tableau 7**. Fin 2008, les monographies relatives à l'artémisinine, à ses dérivés et aux médicaments associés étaient en cours de révision accélérée, notamment en ce qui concerne les analyses chromatographiques pour la recherche et le dosage des substances apparentées, les analyses quantitatives et la préparation des échantillons.

La *Pharmacopée des États-Unis* contient des monographies relatives aux médicaments antipaludéens fabriqués ou vendus aux États-Unis (*52*). Au 15 janvier 2009, on pouvait accéder à des avant-projets de monographies sur le site Internet de la Pharmacopée des États-Unis concernant notamment les comprimés de chlorhydrate de méfloquine, ainsi que les comprimés d'artéméther, de luméfantrine et d'artéméther-luméfantrine.

➔ ***Il faut toujours utiliser les dernières éditions des pharmacopées. Les monographies de la Pharmacopée internationale sont librement accessibles sur Internet.***

SOURCES D'INFORMATION SUR INTERNET

- OMS. *Pharmacopée internationale* (*13*) **http://apps.who.int/phint/**
  Termes à rechercher : **pharmacopée internationale**
- Liste des monographies relatives aux médicaments antipaludéens figurant dans la *Pharmacopée internationale*
  http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/mon mal/en/index.html
  Termes à rechercher : **Pharmacopée internationale** ; **monographies antipaludéens**
- *Pharmacopée des États-Unis* (USP). Un aperçu de l'USP. **http://www.usp.org/aboutUSP/**
  Termes à rechercher : **US Pharmacopoeia**
- *Pharmacopée britannique*. Établissement de normes dans le domaine médical.
  http://www.pharmacopoeia.co.uk/
  Termes à rechercher : **British pharmacopoeia**

---

c) Prescriptions générales de la pharmacopée concernant les antipaludéens à base d'artémisinine

Les PPF achetés doivent non seulement être conformes aux prescriptions des monographies ou aux spécifications mais également aux prescriptions générales de la pharmacopée relatives aux comprimés, gélules, suppositoires et solutions injectables (**Tableau 7**).

ÉTAPE 8

Tableau 7. Prescriptions générales de la pharmacopées relatives aux formes galéniques

Forme galénique	Pharmacopée internationale	Pharmacopée britannique	Pharmacopée européenne (numéro de la monographie)	Pharmacopée des États-Unis
Toutes les formes	• Note générale • Prescriptions générales ou pour certaines formes galéniques	• Notes générales • Monographie générale pour les différentes formes galéniques		• Informations générales • Formes galéniques
Comprimés	✓ + Tests de dissolution pour les formes galéniques solides	✓	0478	✓
Gélules		✓	0016	✓
Préparations à usage parentéral	✓	✓	0520	✓ + Prescriptions générales pour les solutions injectables
Suppositoires	✓	✓	1145	✓
Liquides à usage oral	Prescriptions générales pour les préparations liquides à usage oral	✓	0672	✓
Poudres à usage oral		✓	1165	✓

d) Spécifications des fabricants

Les spécifications des nouveaux principes actifs et produits pharmaceutiques finis sont définies par le fabricant lors du développement de ses produits. Lorsqu'un produit novateur est lancé, les autorités nationales de réglementation compétentes procèdent à une évaluation scientifique rigoureuse des spécifications de qualité du fabricant parallèlement aux résultats des essais précliniques et des tests d'innocuité et d'efficacité. Les fabricants se basent sur ces spécifications pour confirmer la qualité des produits en cours de fabrication ainsi qu'au moment de la libération de chaque lot en vue de sa mise en circulation. Les spécifications ont également une valeur prédictive en ce sens qu'elles aident le fabricant à assumer la responsabilité de son produit pendant toute sa durée de conservation.

Une fois les monographies publiées dans les pharmacopées, les fabricants ont encore la possibilité de continuer à utiliser leurs propres spécifications. Les spécifications de mise en circulation définies par les fabricants doivent être compatibles avec toutes les spécifications publiées dans les pharmacopées (et la preuve doit être faite qu'elles sont au moins au même niveau scientifique), mais elles peuvent s'en distinguer à certains égards. Elles peuvent par exemple être plus exigeantes que les prescriptions correspondantes des pharmacopées ou reposer sur des méthodes d'analyse autres que celles qui y sont décrites. Il est possible qu'au cours du développement ou de la fabrication d'un produit, certaines des prescriptions des pharmacopées soient d'ores et déjà prises en compte, par exemple grâce à la mise en place de contrôles en cours de production ou en vertu d'études de validation des procédés de fabrication.

Si un PPF est préqualifié par l'OMS, le PQP/OMS dispose d'informations sur les méthodes validées utilisées par le fabricant. Les modalités des échanges d'informations sont indiquées à l'**ÉTAPE 16**.

Les organismes d'achat doivent inviter les fabricants à soumettre leurs spécifications aux autorités chargées de la publication des pharmacopées de manière que celles-ci décident s'il y a lieu de les y inclure.

➔ ***Les fabricants ne communiquent pas toujours des informations détaillées sur leurs méthodes d'analyse ou leurs substances de référence. Les organismes d'achat doivent exiger que ces renseignements leur soient communiqués. C'est une exigence qu'il faut faire figurer dans la documentation relative aux appels d'offres et dans les contrats, avec une clause de confidentialité.***

N.B. : SPÉCIFICATIONS DES FABRICANTS ET MÉTHODES D'ANALYSE

Les spécifications doivent porter sur la totalité des caractéristiques chimiques et physico-chimiques du produit et indiquer les méthodes d'analyse utilisées pour leur vérification.

Pour chaque méthode d'analyse, le fabricant doit :

- donner une description détaillée de manière que des opérateurs convenablement formés puissent les mettre en œuvre de manière fiable,
- en justifier l'utilisation comparativement à d'autres méthodologies, et
- fournir des données de validation prouvant qu'elles donnent effectivement les résultats voulus.

Les spécifications doivent être signées par le responsable de l'assurance de la qualité.

8.5.4 Validation des méthodes d'analyse

Pour effectuer l'analyse des principes actifs et des PPF, on utilise des méthodes spécialement conçues à cet effet. Ces méthodes doivent être validées pour s'assurer qu'elles donneront des résultats vraiment exacts. Pour cela, on analyse généralement des échantillons présentant des variations connues et on vérifie si les résultats obtenus se situent dans des limites définies par rapport aux valeurs attendues. Il faut valider à nouveau les méthodes d'analyse après tout changement dans la voie de synthèse d'un principe actif, dans la composition du PPF ou dans le mode opératoire analytique lui-même.

Les méthodes d'analyse doivent répondre à certaines exigences. Elles doivent notamment être spécifiques (ne déceler que la substance recherchée), exactes (ne pas introduire de biais dans les résultats), précises (donner à chaque fois des résultats semblables) et robustes (donner de bons résultats quelles que soient les circonstances). Toutes ces exigences ne revêtent pas la même importance pour tous les types d'analyse. Les directives de l'OMS (*22*) et de l'ICH (*53*) récapitulent les exigences auxquelles doivent répondre les méthodes d'analyse (voir le **Tableau 8**), expliquent la terminologie et proposent des méthodes de validation.

Au nombre des problèmes que posent les antipaludéens à base d'artémisinine figurent les interactions entre les principes actifs, entre les principes actifs et les excipients et la présence de produits de décomposition déjà connus ou d'un genre nouveau. Les techniques chromatographiques utilisées pour les analyses quantitatives et qualitatives portant sur les impuretés doivent être suffisamment sélectives pour différencier les molécules voisines (par exemple dans le cas de substances apparentées à l'artésunate, la méthode doit être capable de différencier l'artémisinine et la dihydroartémisinine (arténimol) qui sont ses précurseurs). Dans le cas des associations fixes, on doit disposer d'une ou plusieurs méthodes permettant de doser avec exactitude et précision chacun des principes actifs, les différencier les uns des autres et par rapport à leurs impuretés respectives, produits de décomposition ou produits incompatibles. La faible solubilité et l'instabilité de ces composés ne facilitent pas les tests de dissolution ; c'est ainsi que l'artésunate se décompose en dihydroartémisinine aux faibles valeurs du pH.

Tableau 8. Exigences auxquelles doivent répondre les méthodes d'analyse				
Caractéristique	**Type d'analyse**			
		Recherche et dosage d'impuretés		**Essai (quantitatif)** • **Contenu/teneur** • **Dissolution (uniquement mesure)**
	Épreuve d'identité	**Quantitative**	**Limite**	
Exactitude	–	+		+
Précision[a] – répétabilité – précision intermédiaire	 – –	 + +	 – –	 + +
Spécificité (sélectivité)	+	+	+	+
Limite de détection	–	–[b]	+	–
Limite de mesure	–	+	–	–
Linéarité et fourchette	–	+	–	+
Robustesse	+	+	+	+

+ Caractéristiques devant habituellement être évaluées.
– Caractéristiques qui ne sont pas habituellement évaluées.
[a] Si une étude de reproductibilité a été effectuée, il n'est pas nécessaire d'évaluer la précision intermédiaire.
[b] Évaluation nécessaire dans certains cas.

N.B. : RAPPORTS DE VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE

Normalement, la validation de méthodes d'analyse est vérifiée dans le cadre des BPF.

Le rapport doit comporter les résultats des études de validation, avec preuve statistique que les différentes méthodes permettent la recherche et le dosage des principes actifs, des impuretés à prendre en considération et des produits de décomposition.

Le rapport doit être suffisamment récent pour prendre en compte les dernières innovations ou modifications dans les substances et les procédés de fabrication.

Le rapport doit être signé par le responsable de l'assurance de la qualité au sein de l'entreprise.

a) Transfert de méthode d'analyse

Le transfert de méthode est une forme de validation que l'on met en œuvre lorsqu'une méthode d'analyse portant sur un produit déterminé doit être utilisée pour la première fois dans un laboratoire différent de celui où elle a été élaborée ou validée. Le but du transfert de méthode est de s'assurer qu'une méthode donne encore des résultats valables lorsqu'elle est mise en œuvre dans le nouveau laboratoire par de nouveaux opérateurs utilisant le matériel de ce laboratoire. Dans la pratique, le transfert de méthode s'effectue en refaisant les mêmes analyses sur les mêmes échantillons et en procédant à une comparaison statistique des résultats.

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation* (*22*).
- ICH guideline Q2R1. *Validation of analytical procedures* (*53*).
- ICH guideline Q6A. *Specifications: test procedures and acceptance criteria for new APIs and new FPPs: chemical substances* (*54*).

8.5.5 *Certificat de conformité aux spécifications*

a) Certificat de lot et certificat d'analyse

Le fabricant doit délivrer, pour son produit, un certificat de lot qui doit figurer dans la documentation accompagnant la soumission et dans les autres documents établis en vue de l'acquisition du produit. Ce document atteste la qualité du lot ou de l'envoi d'un produit pharmaceutique et en précise la date de péremption. Il indique les spécifications du produit fini au moment de la mise en circulation du lot et les résultats des analyses complètes de contrôle de qualité subies par celui-ci, sous la forme d'un certificat d'analyse qui lui est joint et où figurent lesdits résultats. Le modèle de certificat de lot d'un produit pharmaceutique est l'un des trois types de certificat délivrés dans le cadre du système de certification de l'OMS (*38*).

N.B. : CERTIFICATS DE LOTS

Un certificat de lot doit comporter au moins les informations suivantes :

- nom et forme galénique du produit ;
- numéro du lot et, le cas échéant, nom du fabricant ou du fournisseur ;
- mention des spécifications et des analyses de contrôle pertinentes;
- résultats des contrôles, y compris les observations et les calculs, avec indication des spécifications (limites) ;
- date et numéro de référence des contrôles ;
- paraphe des personnes qui ont effectué les contrôles ;
- date et paraphe des personnes qui ont vérifié les contrôles et les calculs, le cas échéant ;
- attestation de libération ou de rejet (ou toute autre décision relative au statut du lot) clairement libellée, datée et signée par la personne responsable de l'assurance de la qualité au sein de l'entreprise. La signature d'un membre du personnel du laboratoire ne suffit pas.

Un certificat d'analyse est un document dans lequel sont notés tous les résultats des analyses effectuées sur un échantillon représentatif prélevé sur le lot à livrer.

N.B. : CERTIFICATS D'ANALYSE

Les comptes rendus des analyses portant sur les principes actifs et les PPF devraient comporter au moins les informations suivantes :

- nom et adresse du laboratoire qui effectue les analyses ;
- numéro d'enregistrement du certificat d'analyse ;
- nom, description (par exemple qualité, quantité reçue, type de récipient) et numéro (utilisé par le fabricant original et le réemballeur ou le négociant) du lot pour lequel le certificat est délivré, date de fabrication et date de péremption (ou date de réévaluation) ;
- date à laquelle le lot pour lequel le certificat est délivré a été reçu ;
- mention de la méthode d'analyse utilisée, en précisant les critères d'acceptation (limites) ;
- résultats de toutes les analyses effectuées sur le lot pour lequel le certificat est délivré (sous forme numérique, s'il y a lieu) et comparaison avec les critères d'acceptation établis (limites) ;
- tout résultat complémentaire concernant des échantillons du lot obtenus au titre d'un programme d'analyses périodiques assorties de tests statistiques ;
- déclaration de conformité ou de non-conformité aux exigences ;
- date(s) à laquelle ou auxquelles les analyses ont été effectuées ;
- signature du chef de laboratoire ou d'une autre personne habilitée ;
- nom, adresse, numéros de téléphone et de télécopie du fabricant original. Si les produits sont fournis par un réemballeur ou un négociant, le certificat doit comporter leur nom, leur adresse et leurs numéros de téléphone et de télécopie avec mention du fabricant original.
- énoncé des conditions prévues de transport, d'emballage, de stockage et de distribution dont le non-respect entraînerait la nullité du certificat ; et
- copie du certificat communiqué par le fabricant original, si l'échantillon est fourni par un réemballeur ou un négociant.

Des modèles de certificats de ce genre figurent dans les lignes directrices suivantes de l'OMS :

SOURCES D'INFORMATION SUR INTERNET

- Modèle de certificat de lot de produit pharmaceutique type OMS (*38*). http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/_regulation_legislation/certification/en
- Modèle de certificat d'analyse type OMS (*55*). http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_902.pdf

8.6 Contrôle des principes actifs des produits pharmaceutiques

Le contrôle des matières premières, et notamment des principes actifs et des excipients des produits pharmaceutiques, est un élément important des BPF. L'OMS peut donner des indications sur la fabrication des excipients (*14*).

S'agissant de l'acquisition d'antipaludéens à base d'artémisinine, les excipients ne présentent pas trop de risques sur le plan de la qualité, et leur contrôle, pour l'essentiel, est laissé à la diligence des autorités nationales de réglementation et du PQP/OMS. En revanche, les principes actifs de ces médicaments doivent faire l'objet de contrôles permanents à la recherche d'impuretés car ils

se décomposent facilement. La molécule d'artémisinine est porteuse d'un groupement fonctionnel réactif qui joue un rôle fondamental dans son activité antipalustre mais qui la rend instable. L'artésunate se décompose facilement en dihydroartémisinine (arténimol). Étant donné que cette molécule constitue elle-même un principe actif efficace contre le paludisme, cette décomposition n'est pas, en soi, sérieusement à redouter au plan de la sécurité d'emploi ; le problème, c'est que la dihydroartémisinine est également instable et que des produits de décomposition secondaires peuvent donc se former. En outre, les principes actifs peuvent contenir des solvants résiduels de divers types, en fonction du procédé de fabrication utilisé.

8.6.1 Contrôle exercé par les fabricants de PPF

Conformément aux bonnes pratiques de fabrication, les fabricants de PPF doivent contrôler la qualité de leurs matières premières. Ils doivent veiller à ce que les sites de production de ces substances opèrent également dans le respect de ces BPF. Ils sont également tenus de demander quelles spécifications et quelles méthodes d'analyse sont appliquées aux principes actifs et de procéder à des contrôles sur des échantillons de ces substances avant de les faire entrer dans le cycle de fabrication. Il leur est toutefois loisible de se contenter d'un certificat d'analyse en lieu et place de ces contrôles, pour autant qu'ils vérifient les résultats des analyses effectuées par les fabricants de principes actifs et s'assurent périodiquement de la capacité de ces derniers à procéder auxdites analyses.

Il est important qu'un fabricant de PPF ait connaissance des procédés utilisés pour la préparation des principes actifs et qu'il prenne des dispositions pour la recherche et le dosage des solvants résiduels.

ÉTAPE 8

8.6.2 Vérification par les organismes d'achat

Pour s'assurer de la qualité du ou des principes actifs qui entrent dans la fabrication des PPF, les organismes d'achat peuvent demander que leur soit communiquée une documentation sur les sites de production des matières premières et sur ces substances elles-mêmes. En ce qui concerne les produits qu'il préqualifie, le PQP/OMS possède des informations sur ces sites de production. Des dispositions sont actuellement prises pour assurer un accès public à ces informations (voir l'**ÉTAPE 16**).

Dans le cadre d'une acquisition de médicaments, le type de norme sur lequel s'appuyer pour vérifier la qualité d'un principe actif dépend du degré de confiance que l'on peut avoir dans le respect, par le fabricant de PPF, des bonnes pratiques de fabrication au niveau des sources de principes actifs.

EXEMPLE : UTILISATION DE L'ARTÉMISININE COMME MATIÈRE PREMIÈRE POUR DES PPF CONTENANT DE L'ARTÉMÉTHER OU DE L'ARTÉSUNATE

Si le PPF a été approuvé par le PQP/OMS ou une SRA, l'artémisinine utilisée comme matière première n'a pas besoin d'être conforme à la monographie de la *Pharmacopée internationale*. Les spécifications du fabricant applicables à l'artémisinine en tant que principe actif devraient suffire et être acceptables pour la préparation du produit pharmaceutique fini.

Si le PPF n'a pas été approuvé par le PQP/OMS ou une SRA, l'organisme d'achat qui donne son approbation à l'acquisition du produit doit veiller à ce que l'artémisinine utilisée comme matière première soit conforme aux normes internationales applicables aux matières premières utilisées pour la production des principes actifs.

> **N.B. : JUSTIFICATIFS DE LA QUALITÉ DES PRINCIPES ACTIFS**
>
> Documents relatifs aux lieux de production :
>
> - Certificats de BPF pour le ou les sites de production de chaque principe actif
> - Tous les certificats de BPF ne traduisent pas le même degré de rigueur dans le niveau et l'ampleur des inspections (voir la **Section 8.7**).
>
> Documents relatifs aux principes actifs, dans l'ordre de préférence :
>
> - un certificat attestant la stabilité du ou des principes actifs délivré par la *Pharmacopée européenne* ; ou
> - la partie accessible du dossier de référence (« *drug master file* ») reconnu dans un pays participant à l'ICH ; ou
> - un dossier technique récapitulant la voie de synthèse et les caractéristiques du ou des principes actifs.

L'OMS a proposé des lignes directrices et un système de certification pour le contrôle des matières premières. Certains éléments de ce système peuvent être appliqués dans le cadre de la législation nationale. Le but est d'établir et d'entretenir une collaboration étroite entre les fabricants, les autorités nationales de réglementation et les acheteurs tout au long de la chaîne de distribution et des circuits commerciaux.

LECTURES RECOMMANDÉES

- WHO procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products (*56*).
- WHO good trading and distribution practices for starting materials (*9*).
- WHO pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS) (*57*).

8.7 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

On entend par BPF « la partie du contrôle de qualité qui a pour but de faire en sorte que les produits soient toujours fabriqués et contrôlés à un niveau de qualité en rapport avec l'usage auquel on les destine et qui est exigé pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché » (*18*). Ces BPF garantissent que les produits sont toujours fabriqués selon des procédés dûment validés. Les BPF couvrent tout ce qui touche à la fabrication, y compris les locaux, les équipements et le matériel, les matériaux, le nettoyage, le personnel, la documentation et le contrôle de qualité.

Il existe, en matière de bonnes pratiques de fabrication, un certain nombre de lignes directrices – notamment un texte du Programme mondial de lutte antipaludique (*18*) – celles du Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique (*58*), celles de l'Association des Nations de l'Asie du SudEst ainsi que la législation nationale sur les BPF appliquée par les autorités nationales de réglementation lors des visites d'évaluation sur site en vue de l'obtention des licences de fabrication. Les règles peuvent varier, comme d'ailleurs l'interprétation et la sévérité de ces inspections.

Une méthode plus générale pour assurer la qualité des produits consiste à recourir à un système de prise en charge de la qualité comme l'ISO 900 1:2000 (*59*). N'importe quelle entreprise peut faire appel à ce système. Il comporte des mécanismes de contrôle au niveau de la production, des expéditions et de la distribution, ce qui permet à l'entreprise de proposer des produits qui sont toujours à la hauteur des attentes de la clientèle.

N.B. : LES CERTIFICATS DE BPF

Tous les certificats de BPF ne traduisent pas le même degré de rigueur dans le niveau et l'ampleur des inspections.

En ce qui concerne les certificats de BPF délivrés par les autorités nationales de réglementation, l'OMS en a mis au point un modèle dont elle recommande l'utilisation (*60*) (voir l'**Annexe 6**). Des certificats de ce genre sont souvent fournis par les fabricants comme « certificats de l'OMS » mais, cela étant, ils ne valent que ce que vaut l'autorité qui les a délivrés et ils n'impliquent pas que les inspections ont nécessairement été effectuées conformément aux normes de l'OMS.

Le PQP/OMS procède à des inspections rigoureuses de tout ce qui touche à la fabrication des produits en vue de leur préqualification.

Le PQP/OMS *ne* délivre *pas* de certificats de BPF, mais ses rapports d'inspection (WHO-PI) sont publics et accessibles en ligne sur Internet.

Dans le cas des PPF qui ne sont pas préqualifiés par l'OMS, les certificats de BPF doivent être délivrés par une SRA (voir l'**Annexe 2**) ou par un membre du Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique.

Il faudrait en principe que les inspections soient spécifiquement adaptées à chaque produit en particulier, c'est-à-dire qu'elles prennent en compte tous les aspects des BPF qui intéressent la chaîne de production de ce PPF. Toutes les SRA ne procèdent cependant pas à des inspections ayant ce degré de spécificité.

Les certificats doivent être récents. Si la date de validité n'est pas mentionnée, ils ne doivent pas remonter à plus de 3 à 5 ans (ce qui correspond à la périodicité des réévaluations systématiques auxquelles procèdent le PQP/OMS et de nombreuses SRA).

ÉTAPE 8

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication* (*18*).
- PQP/OMS Rapports publics d'inspection. http://www.who.int/prequal

8.8 Emballage

On peut considérer que l'emballage fait partie intégrante d'un produit pharmaceutique. Il doit, dans la mesure du possible, protéger la forme galénique contre les influences extérieures, telles que l'humidité, la lumière, l'oxygène, la contamination biologique et les dommages physiques. À lui seul, l'emballage ne peut pas protéger un produit contre des températures élevées et il faut donc que la température soit régulée pendant le stockage et la distribution (voir l'**Étape 14**). Il faut que l'emballage soit compatible avec la forme galénique et qu'il n'interagisse en aucune façon avec elle. Les informations qu'il comporte doivent être correctes et permettre l'identification du produit.

Les matériaux et les systèmes d'emballage destinés aux produits pharmaceutiques doivent en principe être soumis aux mêmes exigences d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication que les matières premières pharmaceutiques et les formes galéniques finies. Les fabricants doivent inclure dans leurs soumissions des spécifications détaillées relatives aux emballages en contact direct avec le produit, et ces dernières doivent être utilisées aux fins des contrôles ultérieurs de conformité aux normes approuvées.

Les informations qui figurent sur les emballages doivent correspondre à celles qui figurent sur les étiquettes et sur les notices (voir des exemples de divergences à la **Section 8.10**).

Dans le cas des ACT, les emballages doivent être commodes pour l'utilisateur. Les blisters ou plaquettes thermoformées doivent contenir les différentes doses en sous-unités facilement reconnaissables, de manière que les malades sachent comment prendre leur traitement. Il peut arriver qu'il faille repenser ou adapter les spécifications une fois le contrat conclu, pour satisfaire aux besoins particuliers du pays. Les organismes d'achat peuvent se contenter d'un engagement des fabricants à se conformer à ces spécifications. Toute modification de l'emballage dans le pays où le produit est utilisé doit être considérée comme une variation (voir l'**Étape 16**).

N.B. : EMBALLAGE

L'emballage primaire (celui qui est en contact direct avec la forme galénique) doit être respectueux des normes pharmaceutiques.

L'emballage secondaire et les autres emballages doivent assurer la protection du produit pendant l'expédition, le stockage et la distribution dans les pays d'endémie palustre. On peut utilement s'inspirer des normes ISO relatives aux emballages.

Les emballages dans lesquels les produits sont livrés doivent correspondre à ceux avec lesquels on a procédé aux études de stabilité.

Les ACT doivent être préconditionnées dans des emballages d'une taille correspondant à une cure, avec toutes les doses correspondant au traitement présentées sous un blister (plaquette thermoformée) bien conçu et disposées en sous-unités facilement reconnaissables.

Les solutions injectables doivent être conditionnées avec leurs diluants.

Les liquides pour utilisation orale doivent être conditionnés avec une mesurette.

Les emballages doivent être inviolables (avec indicateur d'effraction).

LECTURES RECOMMANDÉES

- WHO consultation on specifications for prepacking antimalarial medicines (*11*).
- WHO guidelines on packaging for pharmaceutical products (*61*).

8.9 Étiquetage

L'étiquetage et le marquage des emballages sont essentiels pour assurer l'identification et la traçabilité du produit tout au long de son cheminement. Tout comme l'emballage, l'étiquetage est un élément important des BPF. Les informations qui figurent sur l'étiquette doivent concorder avec celles que portent les emballages et celles que donnent les notices (voir des exemples de divergences à la **Section 8.10**).

EXEMPLE : SPÉCIFICATIONS RELATIVES AUX DÉNOMINATIONS ET À L'ÉTIQUETAGE (ADAPTATION DE DOCUMENTS D'APPELS D'OFFRES DE L'UNICEF, 2009)

La date de fabrication est mentionnée sous la forme jj/mm/aaaa, par exemple 08/07/2009.

La date de péremption est mentionnée sous une forme facile à déchiffrer : de préférence sous la forme jj/mm/aaaa, avec quatre chiffres pour l'année.

Les PPF coformulés sont désignés par le signe « – », par exemple comprimés d'artéméther-luméfantrine à 20 mg/120mg.

Les PPF coemballés sont désignés par le signe « + », par exemple « comprimés d'artésunate à 50 mg + comprimés d'amodiaquine (sous forme de chlorhydrate) à 153 mg ».

La DCI ou le nom générique ne sont jamais abrégés, et sur les étiquettes ou l'emballage non plus.

Le dosage de chaque principe actif apparaît à côté de sa dénomination dans le cas des produits coblistérisés, par exemple « comprimés d'artésunate à 50 mg + comprimés d'amodiaquine (sous forme de chlorhydrate) à 153 mg » et juste après le nom du principe actif dans le cas des produits coformulés en séparant le nom de chaque principe actif par le signe « – », par exemple « comprimés d'artéméther-luméfantrine à 20 mg/120 mg ».

Si le principe actif est un sel (par exemple un chlorhydrate), l'étiquette doit indiquer le dosage du sel et celui de la base, par exemple « chlorhydrate d'amodiaquine à 200 mg (équivalent à 153 d'amodiaquine base) ».[1]

ÉTAPE 8

Les exigences relatives à la teneur et au matériau des étiquettes pour les antipaludéens à base d'artémisinine figurent dans le modèle de spécification donné à l'**ÉTAP 4**. Quelques éléments, comme la langue ou certains marquages ou mentions particuliers, devront être adaptés en fonction de l'usage auquel est destiné le PPF. Le mode de dénomination des produits est un point important et les organismes d'achat devront le spécifier avec précision pour qu'il soit conforme à leurs exigences.

8.10 Informations sur le produit et son mode d'emploi par l'usager

Un médicament sûr et efficace peut se révéler inutile, voire dangereux, s'il n'est pas utilisé à bon escient. Des informations concernant la prescription et un résumé des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité cliniques sont nécessaires pour que le produit soit utilisé conformément aux conclusions des essais cliniques et aux directives habituelles de traitement. Dans le cas des génériques, le mode d'emploi doit nécessairement être le même que pour les produits princeps correspondants.

Le bon usage d'un produit vaut aussi bien pour le prescripteur que pour le malade. Le fabricant doit donc fournir deux types d'information sur le bon usage du produit pharmaceutique fini : un premier type d'information à caractère scientifique destiné aux professionnels de la santé et un deuxième type, sous la forme d'une notice d'emballage, qui s'adresse au malade (voir le **TABLEAU 9**).

[1] Il y a des façons plus brèves d'indiquer le dosage du produit, par exemple « amodiaquine base 153 (chlorhydrate) ». Toutefois, pour des raisons d'ordre clinique et pharmaceutique, il faut que l'étiquette donne l'information in extenso, comme indiqué par l'exemple cidessus.

8.10.1 Vérification des informations sur le produit et des points concernant l'usager

Avant d'autoriser la mise sur le marché d'un produit, les autorités nationales de réglementation vérifient si les informations concernant la prescription sont correctes, complètes et cohérentes en s'appuyant sur les données cliniques et les informations techniques dont elles disposent. Les SRA sont de plus en plus attentives à l'information destinée au malade. Aux États-Unis par exemple, la Food and Drug Administration exige que cette information soit donnée sous la forme de conseils au malade.

Lorsqu'un organisme d'achat envisage d'acquérir des antipaludéens, il doit vérifier les informations qui accompagnent les produits. Cette vérification peut se faire en se reportant aux parties 3 et 4 des rapports d'évaluation publics de l'OMS relatifs aux produits préqualifiés ou au formulaire pharmaceutique modèle de l'OMS.

SOURCES D'INFORMATION SUR INTERNET

- PQP/OMS. Rapport d'évaluation public ; Partie 3 : Notice d'information sur le produit ; Partie 4 : Récapitulatif des caractéristiques du produit
  http://apps.who.int/prequal/whopar/whoparproducts/whopar index.htm (en anglais)
  Termes à rechercher : **whopar overview malaria site : who.int**
- OMS. Formulaire pharmaceutique modèle (basé sur la liste modèle OMS des médicaments essentiels)
  http://apps.who.int/emlib/modellist.aspx?/language =en&mdtype=formulary
  Termes à rechercher : **formulaire modèle, model formulary**

S'agissant des notices d'emballage, il est possible d'ajouter d'autres exigences pour faire en sorte qu'elles soient commodes pour l'utilisateur, acceptables pour les malades et faciles à comprendre. Ces exigences peuvent concerner par exemple les conventions relatives aux dénominations (voir la **Section 8.9**), la taille, la forme, la langue et le libellé. Comme les blisters sont trop volumineux pour qu'on puisse les glisser dans une enveloppe de distribution, il est difficile d'adjoindre des informations écrites.

➤ ***Il faut qu'il y ait concordance entre les informations relatives au produit qui figurent sur l'étiquette, sur l'emballage et sur la notice d'emballage et celles qui sont destinées au prescripteur. Ces informations doivent être claires, correctes et cohérentes.***

Tableau 9. Informations à l'usage des prescripteurs et des malades	
Informations pour les prescripteurs (principales rubriques et contenu)	**Informations de la notice destinée au malade (principales rubriques et libellé)** *(34)*
Indications thérapeutiques (indications précises tirées des essais cliniques ; par exemple à utiliser pour traiter un paludisme avec ou sans complications, contre telle ou telle espèce de plasmodie)	En quoi consiste le médicament et quel est son usage. Le paludisme est une maladie curable. Plus la maladie est traitée tôt et avec le bon médicament, mieux cela vaut. Le paludisme est dû à un parasite. Plus le parasite reste dans le corps, plus il a de chances d'être mortel. Il peut y avoir d'autres maladies que le paludisme ou il se peut que le parasite soit résistant au médicament.
Comment s'y prendre pour favoriser l'observance	Il est important de prendre son traitement jusqu'au bout. Si vous n'allez pas jusqu'au bout de votre traitement, vous ne guérirez pas. Il faut prendre intégralement son traitement pour tuer tous les parasites ; si l'on ne va pas jusqu'à la fin de son traitement, le paludisme reviendra.
Posologie et voie d'administration (pour chaque indication et chaque tranche d'âge, doses maximales et durée d'utilisation, nécessité d'adapter la posologie, aliments à éviter)	Comment prendre ou utiliser le médicament : – veillez à bien prendre tout le traitement qui vous a été prescrit, même si vous vous sentez mieux – si vous oubliez de prendre votre médicament … – effets si le traitement est interrompu … Il faut prendre la dose qui correspond à son poids et à son âge. Un enfant plus âgé et plus corpulent a besoin d'une dose plus forte. Si l'enfant vomit, lui donner une autre dose pour remplacer celle qui est perdue.
Contre-indications	Avant de prendre ou d'utiliser le médicament : Ne pas prendre ni utiliser le médicament si …
Mises en garde et précautions particulières d'utilisation	Prenez beaucoup de précautions avec ce médicament … Prise ou utilisation du médicament avec des aliments ou des boissons …
Interactions avec d'autres produits médicaux et autres formes d'interactions	Si vous prenez ou utilisez d'autres médicaments …
Précautions à prendre pendant la grossesse et l'allaitement	Grossesse … Allaitement …
Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines	Conduite et utilisation de machines …
Effets indésirables	Comme tous les médicaments, celui-ci peut avoir des effets secondaires. Prévenez votre médecin si vous constatez l'une des choses suivantes : … Si votre maladie s'aggrave pendant ou après le traitement, consultez un agent de santé compétent.
Traitement en cas de surdosage	Si vous prenez ou utilisez davantage de médicament que vous ne devriez …
Propriétés pharmacologiques (pharmacocinétique, pharmacodynamie, données d'innocuité précliniques)	Informations importantes au sujet de certaines des substances contenues dans le médicament …

EXEMPLE

En procédant à des contrôles techniques sur les produits, l'UNICEF a constaté que certaines informations étaient incohérentes ou prêtaient à confusion, par exemple au sujet des différentes tranches d'âge (« 4–12 ans », « 714 ans », « enfant », « trottineur », « bébé »), des fourchettes de poids et des indications du traitement.

8.10.2 Mise à jour des informations relatives au produit

Il faut veiller à la justesse et à la complétude des informations relatives au produit à tous les stades du processus d'acquisition et de distribution, pouvant éventuellement comporter un réemballage, un réétiquetage ou l'addition d'informations, par exemple dans d'autres langues. L'information doit être tenue à jour, en particulier pour ce qui touche à la sécurité d'emploi, car des problèmes peuvent se poser à cet égard seulement après une longue utilisation du produit.

Toute variation dans les informations qui ont été approuvées (y compris au niveau de la traduction) doit être portée à la connaissance du fournisseur original et approuvée par l'autorité de réglementation du pays d'origine (voir également l'**ÉTAPE 16**).

ÉTAPE 9.

Évaluation commerciale des soumissions

9.1 Information sur les prix

La transparence sur les prix des ACT facilitera aux organismes d'achat le choix de leurs fournisseurs et contribuera à maintenir le coût du traitement à un niveau abordable. L'OMS a publié des informations sur les sources et les prix des antipaludéens (*62*).

Il existe dans le domaine public divers systèmes en ligne auprès desquels il est possible d'obtenir des informations sur les médicaments. Ces informations doivent cependant être interprétées avec prudence : les prix annoncés ne sont pas nécessairement représentatifs car ils sont souvent communiqués sur la base du volontariat. Ce sont en outre des informations qui ne sont pas toutes complètes ni fiables, notamment lorsqu'elles sont mises en ligne directement par des responsables d'achats d'un peu partout dans le monde. Comme le prix moyen est susceptible d'être affecté par la présence d'un petit nombre de prix très élevés ou très bas, beaucoup de bases de données indiquent le prix médian (c'est-à-dire le prix auquel 50 % des prix sont inférieurs et 50 % supérieurs) qui est plus représentatif.

Un certain nombre de sources d'informations sur les prix sont indiquées ci-après :

SOURCES D'INFORMATION SUR INTERNET

- OMS. Système de notification des prix des médicaments dans le monde, base de données AMDS (prix de vente communiqués par un certain nombre de grands organismes d'achat)
  http://www.who.int/hiv/amds/gprm/en/
  Termes à rechercher : **système mondial de notification des prix des médicaments dans le monde ou en anglais : « global price reporting mechanism »**
- International drug price indicator guide (Management Sciences for Health)
  http://erc.msh.org/dmpguide/index.cfm?search_cat=yes&display=yes&module=dmp
  Termes à rechercher : **International drug price indicator guide**
- Health Action International. Base de données mondiale (prix des marques d'origine, des génériques les plus vendus, des génériques les moins chers, y compris certains prix d'antipaludéens en décembre 2008)
  http://haiweb.org/globaldatabase/main.htm
  Termes à rechercher : **Health Action International pricing database**
- GFATM. Système de notification des prix et de la qualité (uniquement les produits dont l'achat est financé avec les ressources du GFATM)
  http://pqr.theglobalfund.org
  Termes à rechercher : **site de la notification des prix et de la qualité : theglobalfund.org**

➤ ***Lorsqu'ils comparent les prix, les acheteurs doivent être très attentifs à la manière dont l'information est recueillie par chaque système de notification des prix et au degré de comparabilité des prix demandés pour un traitement donné (rechercher par exemple de quelle façon le fret et l'assurance sont pris en compte, si les diverses tailles d'emballage sont indiquées ou encore si le produit a été adapté aux besoins d'un pays ou d'un projet particulier.***

9.2 Coûts opérationnels

Lorsqu'on compare les soumissions, il est important de pouvoir les étudier en détail et de mener les négociations sur les divers éléments dont va dépendre le coût final du traitement par malade, à savoir :

- le volume et le poids des livraisons, qui ont une incidence sur les besoins en matière de transport et de stockage. La plupart des ACT sont fournies sous blisters correspondant à une cure antipalustre complète. Ces conditionnements sont volumineux et le choix de la taille des emballages (nombre de traitements par boîte ou par distributeur) peut avoir une influence notable sur le volume total et le poids taxable ;
- le coût des différentes options en matière de transport jusqu'au point de livraison conformément aux Incoterms (termes commerciaux qui constituent les règles de base du commerce mondial : http://www.iccwbo.org/Incoterms) par fret aérien ou maritime dans des conteneurs réfrigérés ; qui va payer l'assurance, les frais de manutention et de dédouanement. Une offre de prix articulée dans les locaux du fabricant, par exemple, sera inférieure à celle qui sera faite pour la livraison des mêmes articles jusqu'au local de l'acheteur ;
- le coût et l'efficacité des mesures de sécurité pendant le transit ;
- la situation du produit eu égard à l'AMM, du fait que la nécessité d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans le pays destinataire peut entraîner des retards (voir l'**ÉTAPE 6** au sujet de la procédure accélérée d'autorisation) ;
- les délais garantis entre la réception de la commande et le moment où la marchandise est disponible pour être expédiée et entre l'expédition et le point de livraison. Toute prolongation de ces délais peut occasionner des coûts indirects, par exemple lors d'achats en situation d'urgence ;
- les conséquences du choix d'un produit particulier pour les coûts de fonctionnement du programme, comme les frais administratifs par exemple.

➔ ***C'est la qualité du produit, et non son coût, qui doit constituer le critère essentiel lors de l'évaluation d'une offre (voir l'ÉTAPE 8).***

➔ ***Pour des produits de qualité acceptable, c'est le coût total de l'opération d'acquisition, et non le seul coût des produits, qu'il faut comparer.***

9.3 Brevets

Un brevet donne le droit légal d'empêcher quiconque de produire, de commercialiser ou d'importer une invention (qui peut consister en un principe actif ou en un produit pharmaceutique fini) à laquelle un État a conféré des droits de brevet pour une période déterminée. La procédure d'octroi d'un brevet, les conditions exigées du titulaire d'un brevet et l'étendue des droits exclusifs varient beaucoup d'un pays à l'autre selon les législations nationales et les accords internationaux.

L'acquisition de médicaments doit se faire dans le respect de la protection conférée par la législation nationale aux médicaments brevetés. Pour pouvoir acquérir à un prix abordable les produits de santé dont ils ont besoin, les pays peuvent faire jouer la clause de sauvegarde prévue par l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), laquelle prévoit que, dans l'intérêt de la santé publique, des licences obligatoires ou volontaires peuvent être accordées pour les équivalents génériques de produits brevetés (*63*).

Il existe deux sortes de brevets : le brevet de produit qui concerne un produit déterminé et le brevet de procédé qui s'applique au procédé par lequel le produit est fabriqué. Comme les composés à base d'artémisinine sont tirés d'une plante, ce sont en général des brevets de procédé qui s'appliquent à ces médicaments. En revanche, les produits qui entrent dans la composition des

ACT mais qui ne sont pas des dérivés de l'artémisinine peuvent être protégés par des brevets de produit.

Bien que les informations relatives aux brevets en instance ou accordés dans les différents pays fassent en principe partie du domaine public, elles sont souvent difficiles à trouver ou obsolètes. Pour avoir des informations à jour sur les droits de propriété intellectuelle, les organismes d'achat peuvent tenter d'obtenir des fabricants de produits princeps qu'ils leur indiquent quels brevets leur ont été accordés et s'il y a des pays dans lesquels ils ont renoncé soit aux droits que leur confèrent ces brevets, soit à entreprendre des poursuites, mais ce ne sera pas chose facile.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de brevets qui limitent l'accès aux antipaludéens à base d'artémisinine. Selon la « boîte à outils » élaborée aux États-Unis pour l'achat de médicaments (*34*), la seule ACT brevetée en 2006 dans quelques pays d'endémie était l'association artéméther-luméfantrine commercialisée par Novartis sous les dénominations de CoartemTM et de RiametTM.

➤ ***Les brevets peuvent poser des problèmes pour l'acquisition d'antipaludéens à base d'artémisinine lorsque de nouveaux produits arrivent sur le marché ou que les firmes pharmaceutiques commencent à faire valoir leurs droits de brevet dans les différents pays. Il est souhaitable de rechercher une assistance technique (notamment sur le plan juridique) lorsque le manque d'informations ou leur ambiguïté rendent difficile l'acquisition de produits de santé essentiels au meilleur prix possible.***

LECTURE RECOMMANDÉE

- Médecins sans Frontières. Drug patents under the spotlight (*64*). **http://www.who.int/3by5/en/patents 2003.pdf**

ÉTAPE 9

ÉTAPE 10.

Contrats

Les clauses d'un contrat constituent la base sur laquelle l'acheteur s'appuie pour surveiller et évaluer la qualité des produits ainsi que les prestations du fournisseur. Les acheteurs sont tenus de veiller à ce que les contrats et les documents d'acquisition protègent leurs intérêts.

Le fournisseur doit s'engager à travailler avec l'acheteur pour réduire le plus possible les risques pour la santé publique. Il est tenu :

- de ne livrer que des lots dont les caractéristiques de qualité sont les mêmes que celles qui ont été exigées pour une préqualification par l'OMS, pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché selon une procédure rigoureuse ou pour une évaluation par un groupe d'experts ;
- de diligenter le rappel des produits défectueux et de les remplacer dans un laps de temps déterminé, soit en nature, soit en les remboursant et en prenant également à sa charge les coûts indirects ;
- de prévenir l'acheteur et d'obtenir son accord avant de procéder à l'expédition en cas de changement quel qu'il soit concernant le statut du produit ou les spécifications qui ont été convenus par contrat ;
- de signaler tout problème sérieux de qualité ou d'innocuité en rapport avec la fabrication, le contrôle ou l'utilisation de son produit, y compris la suspension ou l'annulation de l'autorisation de mise sur le marché.

Les termes d'un contrat dépendent également des exigences formulées par les bailleurs de fonds qui assurent le financement des achats de produits pharmaceutiques. Le cas échéant, les organismes d'achat ont le droit :

- de se rendre sur le lieu de fabrication en vue de procéder à des inspections, de prélever des échantillons avant l'expédition et d'effectuer des contrôles de qualité (ces contrôles de qualité ne dégagent pas le fournisseur de son obligation de veiller en permanence à la qualité de ses produits) ;
- de communiquer les prix, les délais de livraison et les résultats des contrôles de qualité ; et
- de mettre fin au contrat et de demander un dédommagement financier à titre de dommages-intérêts si le fournisseur ne remplit pas ses obligations contractuelles.

➤ ***Les organismes d'achat doivent s'assurer que ce qu'ils acceptent d'acquérir correspond exactement à ce qui a été préqualifié par l'OMS ou autorisé par une SRA : les PPF doivent être fabriqués au même endroit, à partir des mêmes matières premières et selon les mêmes procédés (voir l'ÉTAPE 16).***

➤ ***L'acheteur doit avoir l'obligation contractuelle de signaler tout changement dans les spécifications convenues par contrat. Un expert représentant l'organisme d'achat peut alors décider à quel niveau ce changement sera traité (voir l'ÉTAPE 16).***

➤ ***Le contrat doit utiliser la terminologie commerciale classique, comme les Incoterms par exemple, pour définir les conditions de livraison.***

- ***La durée de conservation est un facteur de première importance pour les antipaludéens à base d'artémisinine. Le contrat doit stipuler que le fournisseur doit livrer les produits qui ont la durée de conservation attestée la plus longue. Si une réduction de cette durée est constatée après coup, elle devra être considérée comme une variation majeure (voir l'ÉTAPE 16), susceptible d'entraîner l'interruption des livraisons.***
- ***Tout contrat doit stipuler que la responsabilité du produit incombe au fabricant ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avec lequel le contrat est passé.***

ÉTAPE 11.

Inspection et contrôle de qualité avant expédition

Le contrôle de qualité consiste à prélever des échantillons, à vérifier la conformité aux spécifications et à effectuer des analyses en s'inspirant de la documentation de l'organisme d'achat, toutes mesures qui conduiront à des décisions d'acceptation ou de rejet et permettront de s'assurer que les tests nécessaires sont effectivement pratiqués et que les matières premières, les produits intermédiaires et les PPF ne seront pas admis à la vente ou à la livraison tant que leur qualité n'aura pas été jugée satisfaisante.

➤ ***Les contrôles de qualité effectués sur les lots sont essentiels pour compléter l'assurance de la qualité pendant la production et l'acquisition.***

11.1 Rôle de l'inspection et du contrôle de qualité avant expédition

Le contrôle de qualité sur le lieu de fabrication avant expédition complète les contrôles de qualité effectués par le producteur. Il a pour but de confirmer que chaque lot de PPF est conforme aux spécifications stipulées dans le contrat d'achat et attestées par le certificat d'analyse qui accompagne le certificat de lot.

Un contrôle de qualité avant expédition peut ne pas être nécessaire dans tous les cas. Il ne s'applique pas, par exemple, aux produits de fabrication locale. Dans le cas des produits importés, certaines organisations ne procèdent à des contrôles de qualité que si les produits n'ont pas été préqualifiés par l'OMS ou autorisés par une SRA.

Une inspection avant expédition des marchandises est nécessaire dans certains cas, en général lorsque l'expédition est à destination de pays qui disposent d'un système de certification des importations. Cette vérification permet de s'assurer que les marchandises correspondent, de par leur nombre, leur description et leur qualité, aux spécifications contractuelles, pour autant qu'on soit en mesure de le faire par cette inspection, et également de fixer convenablement les droits et taxes d'importation en appliquant de manière objective et uniforme la réglementation relative aux importations et la réglementation douanière.

11.2 Passation d'un contrat avec un laboratoire

Certains organismes d'achat disposent de leurs propres laboratoires de contrôle de la qualité qui prélèvent des échantillons sur les lieux de production et procèdent à des analyses préalablement à l'expédition. D'autres préfèrent passer un contrat avec un laboratoire qui effectuera ces contrôles pour leur compte. Le choix de ce laboratoire doit se faire par concours. Il est vivement recommandé que cet établissement soit préqualifié par l'OMS ou accrédité au titre de la norme ISO-17025. Il doit être capable d'effectuer l'intégralité des contrôles pharmaceutiques.

Un accord portant sur les points suivants doit être conclu avec le laboratoire retenu (voir les informations générales à l'**ÉTAPE 8**) :

- normes et substances de références à utiliser ;
- contrôles à effectuer ;

- coût de la mise au point, de la validation et/ou du transfert des méthodes ;
- coût des contrôles (premier lot, lots suivants) ;
- taille des échantillons ;
- conduite à tenir en cas de résultats non conformes.

➤ ***Les organismes d'achat peuvent, en règle générale, se reposer sur le laboratoire de contrôle qu'ils ont choisi pour traiter ces questions avec compétence, mais ils doivent avoir conscience des enjeux et garder la haute main sur le contrôle de qualité.***

11.3 Mutualisation des contrôles de qualité

Examiner un grand nombre d'échantillons à la fois peut présenter un certain nombre d'avantages. On a ainsi besoin d'un moins grand nombre d'étalons de référence qui sont des produits coûteux. Cela permet de faire des économies sur la mise en place des systèmes d'analyse, d'où une réduction sensible du coût des analyses par échantillon testé. Le laboratoire va pouvoir créer un fichier central des lots échantillonnés, ce qui évitera de contrôler inutilement deux fois un même lot. Enfin, on pourra comparer directement les résultats, puisqu'ils auront été obtenus au moyen des mêmes méthodes et du même appareillage.

➤ ***Il faut envisager la possibilité d'expertiser un grand nombre de lots à la fois, par exemple en s'arrangeant avec d'autres acheteurs pour faire procéder à un contrôle de qualité collectif.***

11.4 Préparation de l'échantillonnage

La coordination est importante pour éviter les retards dans l'échantillonnage et le transport. Avant chaque expédition, le fabricant et le laboratoire doivent s'échanger les renseignements suivants :

- liste des numéros de lots composant l'expédition ;
- dates prévues pour l'expédition et l'échantillonnage ;
- lieu où se fera l'échantillonnage et coordonnées des personnes responsables ;
- dispositions pratiques, par exemple itinéraire et accès au local d'échantillonnage ;
- liste de tous les documents nécessaires pour le transport ou l'exportation des échantillons (par exemple une copie de la licence du fabricant).

11.5 Échantillonnage pour le contrôle de qualité préalable à l'expédition

La fréquence du contrôle de qualité préalable à l'expédition dépend de la nature du produit. Pour des raisons d'économie et pour réduire le plus possible les délais de livraison, le contrôle de qualité doit viser prioritairement les produits qui présentent le plus de risques. Certains organismes d'achat contrôlent tous les lots ; d'autres contrôlent chacun des trois à cinq premiers lots livrés puis prélèvent un lot au hasard tous les 10 ou 20 lots suivants, en augmentant la fréquence des tests si des problèmes sont signalés. Les avis donnés par le groupe examinateur d'experts du GFATM au sujet des produits achetés avec les ressources du Fonds mondial portent également sur les contrôles de qualité préalables à l'expédition.

Une directive de l'OMS au sujet de l'échantillonnage (*65*) propose de se baser sur des normes bien définies en la matière comme les normes BS 6001-1, ISO 2859 ou ANSI/ASQCZ 1.4 1993, et elle en indique les différentes étapes. Il faut prélever suffisamment d'échantillons pour les analyses, d'une part, et à titre de future référence, d'autre part, au cas où il y aurait des litiges (échantillons

de réserve), conformément au mode opératoire et à la réglementation habituels. Les lots prélevés en vue des contrôles de qualité devront être conservés jusqu'à ce que soient connus les résultats de ces tests.

On peut considérer que les lots sont homogènes. Une fois qu'un produit a passé les contrôles de qualité, il n'y a pas lieu d'analyser d'autres échantillons tirés de ce même lot, à moins qu'on ait des raisons de le faire, par exemple en cas de plaintes au sujet de la qualité du produit.

➤ ***Il convient de tenir un registre des lots expertisés afin d'éviter au maximum les doublons.***

11.6 Interprétation des résultats

Tout résultat douteux ou inattendu obtenu lors d'un contrôle de qualité doit faire l'objet d'une investigation en suivant un mode opératoire normalisé défini à l'avance. S'il est confirmé qu'il y a effectivement un écart par rapport à la spécification, les produits doivent être placés en quarantaine et les résultats confirmés avant que toute autre mesure soit prise.

Si un échantillon se révèle non conforme et que le fabricant conteste les résultats, l'échantillon de réserve détenu par ce dernier devra être analysé en présence du spécialiste de l'entreprise. En cas de litige, les analyses seront refaites sur le deuxième échantillon détenu par le laboratoire (*66*).

Il faudrait mettre en place un dispositif pour décider de la conduite à tenir si des lots d'une expédition ne satisfont pas aux contrôles de qualité. L'UNICEF et le GFATM, par exemple, refusent les lots non satisfaisants et contrôlent d'autres lots selon un protocole fixé à l'avance.

➤ ***Les lots de produits choisis pour les contrôles de qualité ne doivent être mis en circulation qu'une fois les résultats reconnus acceptables. Les lots non conformes doivent être refusés conformément à la procédure convenue.***

➤ ***Les autorités nationales de réglementation, les SRA ou le PQP/OMS doivent être prévenus au cas où des lots approuvés par ces organismes seraient trouvés non conformes lors des contrôles de qualité après avoir été libérés par le fabricant.***

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *Guidelines for the sampling of pharmaceutical products and relating materials* (*65*).
- OMS. *Good practices for national pharmaceutical quality control laboratories* (*66*).

ÉTAPE 12.

Bureau de dédouanement et réception

12.1 Avant la réception de chaque expédition

Il faut disposer d'espaces de stockage suffisants au point d'entrée, même si le dédouanement ne se fait pas immédiatement. Les informations que doivent se communiquer l'expéditeur et le réceptionnaire sont, entre autres, les suivantes :

- la liste détaillée de tous les documents et formulaires nécessaires dans le pays destinataire (par exemple la facture, le bordereau de marchandises, les certificats d'analyse, le connaissement aérien, les dérogations et exonérations diverses (achats, droits de douane), etc.) ;
- la langue dans laquelle doivent être rédigés les documents ;
- la date et autres détails concernant l'expédition ainsi que la date d'arrivée prévue.

Le personnel chargé des achats doit prendre contact avec les autorités douanières au sujet des expéditions attendues et de leur statut afin que le dédouanement se fasse rapidement.

12.2 Lors de la réception de chaque expédition

Le personnel chargé de la réception doit être indépendant de celui qui s'occupe des achats. Si possible, il faut qu'il y ait plus d'une personne lors de l'arrivée de la cargaison.

Une fois réceptionnés, les produits doivent être manutentionnés dans un secteur sécurisé conformément au principe de la séparation des lots. Les lots doivent être placés en quarantaine jusqu'à ce qu'ils soient admis dans les entrepôts ou distribués.

Les inspections après expédition et les formalités de réception ont pour but de vérifier les produits et les emballages pour s'assurer que ce qui a été livré correspond bien à la commande et que le fabricant a certifié les produits conformes aux spécifications. Plus précisément, les vérifications à faire sont les suivantes :

- nombre total d'emballages ou d'articles reçus ;
- recherche des signes de dommages sur les emballages ou les scellés ;
- dates d'échéance de la certification ou de l'autorisation ;
- durée de conservation restante (2 ans ou au moins 75 % de la durée de conservation reconnue, la plus longue des deux étant retenue) ;
- étiquetage, marquage, certificat de livraison et de commande et certificat d'analyse complets, récents et cohérents.

Toute non-conformité doit être traitée comme convenu par contrat (voir l'ÉTAPE **10**).

12.3 Après la réception de chaque expédition

Il faut noter et notifier comment a abouti le processus d'acquisition, notamment en ce qui concerne les prix et les délais de livraison, conformément aux exigences du service d'achat ou des bailleurs de fonds.

On conservera un registre de chaque livraison pendant la durée prescrite par la réglementation nationale ou au moins pendant une année après la date de péremption de tous les produits livrés.

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. A model quality assurance system for procurement agencies (*1*).
- OMS. OMS. Quick JD et al. (eds). *Managing drug supply* (*2*).

ÉTAPE 13.

Contrôle de qualité après expédition

Lorsque les produits arrivent dans le pays destinataire, ils ont déjà été contrôlés par le fabricant et, éventuellement, avant l'expédition (voir l'ÉTAPE 11). Le contrôle de qualité après expédition a principalement pour rôle de déterminer si les produits ont subi des dommages pendant le transport et le stockage.

Les contrôles de qualité sont coûteux, mais retourner et remplacer des produits de mauvaise qualité ou non conformes l'est aussi. Il faut donc, tout au long des circuits d'approvisionnement, prendre des mesures d'assurance de la qualité consistant par exemple à vérifier la documentation, utiliser des capteurs de température et d'humidité pendant le transport et le stockage ou encore lutter contre la fraude, de manière à réduire le plus possible le risque d'une détérioration de la qualité.

13.1 Ampleur des contrôles

Dans certains pays, la réglementation impose un contrôle de qualité après expédition. Comme les contrôles appliquant intégralement les normes de la pharmacopée sont coûteux, l'autorité nationale de réglementation peut décider de limiter son intervention à la recherche des produits non conformes ou d'éventuels dommages dus à la chaleur ou à l'humidité en faisant procéder à des tests d'identité et à des analyses quantitatives (*67*), encore qu'une détérioration susceptible de compromettre la durée de conservation du produit ne puisse être révélée que par une nouvelle série d'études de stabilité en conditions accélérées.

- ***L'ampleur du contrôle de qualité après expédition doit être déterminée par les prescriptions légales ou les risques potentiels qu'impliquerait la décision de ne pas procéder à ce contrôle.***
- ***Comme pour les contrôles avant expédition (voir l'ÉTAPE 11) on peut, en se groupant avec d'autres acheteurs, abaisser les coûts et réduire le plus possible le risque de répéter inutilement les tests sur les mêmes lots.***

13.2 Choix du laboratoire

Le contrôle de qualité des produits dans le pays destinataire doit être confié au laboratoire national de contrôle de la qualité ou à des laboratoires agréés par l'autorité nationale de réglementation (laboratoires sous contrat). Ces laboratoires doivent être soit agréés par le PQP/OMS[1] soit accrédités conformément à la norme ISO 17025. Certains bailleurs de fonds financent le renforcement des capacités des autorités nationales de réglementation et des laboratoires de contrôle. Il arrive fréquemment que les fournisseurs contestent les résultats de ces contrôles avec souvent pour conséquence des retards dans le processus d'acquisition. En faisant figurer dans les documents d'appels d'offres des exigences précises en matière de contrôle de la qualité et en stipulant

ÉTAPE 13

[1] En juin 2009, 10 laboratoires ont été préqualifiés en Afrique du Sud, en Algérie, en France, en Inde, au Kenya (*2*), au Maroc, à Singapour et au Viet Nam. La liste actualisée des laboratoires préqualifiés, avec leurs domaines de compétence, peut être consultée sur le site suivant : http://www.who.int/prequal/lists/pq_qclabslist.pdf.

les conséquences qu'auraient des résultats non satisfaisants, il est sans doute possible d'éviter ou tout au moins de limiter le risque de procès avec les fournisseurs.

EXEMPLE :

Le GFATM invite les acheteurs à collaborer avec les autorités nationales de réglementation afin de renforcer les systèmes nationaux d'assurance de la qualité et leur conseille de prévoir des fonds pour divers postes tels que les bâtiments, le matériel, les dépenses de personnel et de formation dans leurs demandes de subventions.

13.3 Interprétation des résultats

La conduite à tenir selon les résultats qui seront obtenus devra être conforme aux principes énoncés à l'**ÉTAPE 11**. Le fournisseur est responsable de tout dommage aux produits jusqu'au point de livraison fixé par le contrat (précisé par les Incoterms). Tant que la période de conservation n'est pas écoulée, c'est le fabricant qui reste responsable, pour autant que le produit soit stocké et transporté conformément à ses instructions.

- ***S'il est confirmé que le produit n'est pas conforme aux spécifications, il faudra prendre une ou plusieurs des mesures prévues en pareil cas par le contrat telles que le rappel du produit, son remplacement aux frais du fabricant ou un compte rendu public des résultats.***
- ***Les lots refusés doivent être éliminés conformément aux règles de sécurité de manière qu'ils ne soient pas remis en circulation. L'enregistrement de cette élimination est un élément du cheminement du produit dont on doit pouvoir retracer toutes les étapes.***

13.4 Communication des résultats du contrôle de qualité

Des insuffisances dans la qualité des antipaludéens circulant sur le marché ont été signalées (68). Un certain nombre d'organisations ont rendu publics les résultats des contrôles de qualité, y compris les mauvais résultats.

EXEMPLE :

Dans le cadre de sa politique révisée d'assurance de la qualité pour l'acquisition de médicaments, qui est entrée en vigueur le 1er juillet 2009, le GFATM est en train de mettre en place un système en ligne de communication des prix et de la qualité, qui permettra de connaître les résultats des contrôles de la qualité des ACT avant et après expédition. Si ce système de communication se montre fiable et cohérent, il pourra constituer une base de données précieuse pour les systèmes d'assurance de la qualité utilisés aux fins des achats de médicaments.

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *Guidelines for the sampling of pharmaceutical products and relating materials* (*65*).
- OMS. *Good practices for national pharmaceutical quality control laboratories* (*66*).

ÉTAPE 14.

Stockage et distribution

Les antipaludéens à base d'artémisinine sont coûteux, ils ont une courte durée de conservation et se détériorent facilement sous l'action de la chaleur et de l'humidité. Ils doivent donc être stockés et distribués avec beaucoup de précautions. Des conseils détaillés sont donnés dans d'autres documents (voir « **Lectures recommandées** »), mais certains points importants sont mis en lumière ci-dessous.

14.1 Surveillance et régulation de la température

Pour protéger les produits contre la chaleur et l'humidité, il faut envisager un transport réfrigéré. La pose de capteurs de température permet de déceler toute défaillance.

Les délais de livraison peuvent être très longs, notamment dans les pays enclavés, de sorte qu'on peut dans ce cas opter pour un transport par voie aérienne. On veillera à ce que les gélules ne soient pas exposées au gel dans la soute à bagages car des températures inférieures à zéro pourraient provoquer leur désagrégation.

14.2 Contrôle des stocks

Il convient de se conformer aux prescriptions qui figurent dans un certain nombre d'autres publications pour ce qui concerne l'espace de stockage, le personnel, le contrôle de l'environnement et le contrôle des stocks. Les dates de péremption doivent être vérifiées fréquemment. La conduite à tenir avec les produits périmés doit avoir été arrêtée.

Dans les grands entrepôts, on peut être amené à conserver, aux fins de contrôle, des échantillons provenant de tous les stocks qui sont sortis.

14.3 Sécurité et réglementation de l'accès

Pour éviter les fraudes, les vols et les détournements, l'accès aux entrepôts doit être strictement réglementé et des mesures de sécurité doivent être prises pendant le transit.

14.4 Traçabilité et rappel des lots

La traçabilité des lots est importante car il peut se faire que les produits soient rappelés en raison de problèmes de qualité. Elle peut également être utile pour repérer une fraude ou un vol. Les registres de distribution doivent contenir suffisamment d'informations sur le produit pour que l'on puisse le suivre du fournisseur au consommateur. Toute anomalie doit faire l'objet d'une investigation et suivie des mesures appropriées afin de pallier toute défaillance.

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *A model quality assurance system for procurement agencies* (*1*).
- Quick JD and al. (eds). *Managing drug supply* (*2*).
- United States Pharmacopoeial Convention. Ensuring the quality of medicines in low-income countries (*3*).
- OMS. *Guide to good storage practices for pharmaceuticals* (*69*).
- OMS. *Good distribution practices for pharmaceutical products* (*6*).

ÉTAPE 15.

Surveillance des prestations du fournisseur

Comme indiqué dans d'autres documents (*1, 2*), les organismes d'achat doivent surveiller les prestations des fournisseurs et tenir leur propre liste de fournisseurs qualifiés.

En fonction des moyens dont dispose l'acheteur et du niveau auquel il se trouve dans le circuit d'approvisionnement, il y a deux possibilités : soit acquérir les antipaludéens directement auprès du fabricant, soit s'adresser à des fournisseurs nationaux ou internationaux qui se chargeront de tout ou partie des appels d'offres, des contrats ou de la distribution. Le modèle d'assurance de la qualité établi par l'OMS à l'usage des organismes d'achat (*1*) indique les principes généraux. Des indicateurs spécifiques pour la surveillance et l'évaluation, à différents niveaux, du processus d'acquisition des antipaludéens ont été proposés (*34*). On pourra par exemple surveiller les éléments suivants :

- *préqualification* : existence d'un système, méthodes utilisées ;
- *appels d'offres* : méthodes utilisées, délais pour la préparation et l'évaluation des offres, nombre de réclamations et suites données, délais de livraison ;
- *gestion des contrats* : pourcentage d'augmentation du montant final du marché par suite de changements, nombre de règlements tardifs ;
- *qualité des produits livrés* : nombre de lots déclarés non conformes à l'issue du contrôle de qualité, nombre de variations par rapport aux spécifications convenues ;
- *fournisseur* : délai de livraison, commandes en souffrance, justesse et complétude de la documentation relative aux produits et capacité de réponse aux questions.

➤ ***Comme dans le cas des appels d'offres (voir l'ÉTAPE 5), il est souhaitable que l'attribution du marché soit concurrentielle et basée sur la préqualification d'au moins deux fournisseurs de PPF de bonne qualité. Dépendre d'un seul fournisseur ne permet probablement pas d'avoir la garantie à long terme d'un approvisionnement durable à des prix compétitifs.***

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *A model quality assurance system for procurement agencies* (*1*).
- Quick JD et al. (eds) *Managing drug supply* (*2*).
- Banque mondiale. Programme renforcé de lutte contre le paludisme. Procurement Policy and Services Group. Malaria booster control program. Procurement and management toolkit (*34*).

ÉTAPE 16.

Surveillance des variations

Bien que le fournisseur soit tenu par contrat de ne livrer que des lots de PPF qui répondent aux spécifications (voir l'**ÉTAPE 10**), les acheteurs doivent s'impliquer davantage pendant toute la durée du contrat.

> **EXEMPLE :**
>
> Chaque fois que Médecins sans Frontières passe une commande, cet organisme demande à ses fournisseurs de signer un récapitulatif annexé au dossier sur lequel sont indiqués les spécifications, l'origine des principes actifs et des excipients, ainsi que les lieux de fabrication du PPF.

Dans un contexte concurrentiel, il est inévitable, toutefois, que des changements aient lieu dans les procédés de fabrication et ces changements ont souvent pour but d'améliorer la qualité (par exemple la stabilité, l'homogénéité des lots, la méthode d'analyse) ou l'information sur le produit (mise à jour des données relatives à sa sécurité d'emploi) (*15*).

Toutes ces variations ne se produisent pas au cours de la fabrication sur le lieu d'origine. Il peut arriver par exemple que les antipaludéens soient réemballés ou réétiquetés en vue d'être distribués en tel ou tel point du circuit d'approvisionnement afin de répondre à certaines exigences relatives à la langue ou à la taille de l'emballage. Ces changements doivent être portés à la connaissance du fournisseur initial et être traités comme des variations par rapport aux spécifications (voir la **SECTION 16.2**).

16.1 Recherche des variations

16.1.1 Recours au PQP/OMS ou à une SRA

Les systèmes mis en place par le PQP/OMS et les SRA en vue d'une réévaluation (en règle générale tous les 3 à 5 ans) et pour donner suite aux plaintes peuvent aider les organismes d'achat à vérifier la constance de la qualité des produits.

Le PQP/OMS effectue régulièrement des inspections à la dernière minute, en portant par exemple son attention sur les centres de production à haut débit où des changements dans les principes actifs peuvent être fréquents. Depuis 2008, le PQP/OMS publie des « avertissements » (lorsque les fabricants négligent de prendre des mesures correctives) et des « avis de suspension » (exclusion de la liste) sur son site Internet.

➔ ***Sur demande, le PQP/OMS peut aider les acheteurs, lors de ses inspections de contrôle, à vérifier sur certains lots si les fabricants se tiennent aux spécifications contractuelles (par exemple les spécifications relatives aux principes actifs qui figurent dans les dossiers de fabrication des lots).***

16.1.2 Inspections par les acheteurs eux-mêmes

Certains organismes d'achat ont leurs propres procédures pour revoir certains aspects de la qualité des produits. Dans la mesure où ils possèdent les compétences et les moyens voulus, ils peuvent être désireux de procéder eux-mêmes à des inspections sur les lieux de production, tout au moins dans le cas de PPF qui n'ont pas encore été approuvés par le PQP/OMS ou par une SRA ou encore pour lesquels on a récemment remarqué des problèmes de qualité. S'ils décident de procéder de la sorte, ils doivent le faire en collaboration avec les autorités nationales de réglementation.

Le personnel chargé des achats, les réceptionnaires des marchandises et autres instances qui interviennent d'une manière ou d'une autre à un point quelconque du processus d'acquisition doivent être attentifs à tout signe dénotant une variation dans la qualité qui n'aurait pas été portée à leur connaissance par les fournisseurs. Outre des plaintes effectives ou des défauts constatés lors d'inspections visuelles ou des contrôles de qualité (voir les **ÉTAPES 11** et **13**), ces signes peuvent être, entre autres :

- des résultats non caractéristiques portés sur les certificats d'analyse des lots achetés, par exemple en ce qui concerne les tests de dissolution ;
- des changements par rapport à la façon de procéder habituelle, par exemple l'utilisation d'un mode inhabituel de numérotation des lots, ce qui pourrait indiquer que ces lots ont été produits ailleurs ;
- des informations faisant état de changements dans les produits ou dans l'agrément des centres de production émanant de sources indépendantes, par exemple de forums électroniques professionnels ou de systèmes de notification en ligne.

16.1.3 Échange d'informations

Les organismes d'achat ne sont pas toujours en mesure de déterminer ce qui a été approuvé par l'autorité qui a procédé à l'évaluation initiale. Il peut arriver que les données techniques qui figurent dans un questionnaire distribué lors des appels d'offres (voir un exemple à l'**ANNEXE 3**) ne concordent pas avec celles qui ont été soumises au PQP/OMS ou à la SRA, et cela vaut également pour les changements ultérieurs.

➤ ***L'échange d'informations entre organismes d'achat est utile aux autres acheteurs.***

> **EXEMPLE :**
>
> Le questionnaire sur les produits qui figure à l'annexe 3 comporte une disposition relative à l'échange d'informations entre les organismes d'achat (voir la **SECTION 1**, point 3 : « Note à l'intention du demandeur »).

➤ ***Le PQP/OMS a établi des mécanismes pour le partage d'informations sur les produits qui sont astreints à la protection des données sensibles sur le plan commercial (19) :***

- Il y a échange d'informations entre les autorités nationales de réglementation des États Membres de l'OMS ; l'échange d'informations avec les organisations non gouvernementales est possible à condition que le fabricant l'autorise par écrit.
- La partie 8 des rapports d'évaluation publics en ligne du PQP/OMS (voir l'**ÉTAPE 6**) contient des informations sur les dispositions à prendre après la préqualification. En juillet 2009, des rapports d'évaluation concernant sept antipaludéens ont été rendus publics, mais la partie 8 n'a pas encore été finalisée car les dates de préqualification par l'OMS sont récentes.

- Le PQP/OMS se prépare à publier sur son site Internet les lettres de préqualification qui donnent des indications sur les PPF (en lien avec le nom du PPF préqualifié).

16.2 Conduite à tenir en cas de variations

Le PQP/OMS et les SRA ont établi des procédures officielles relatives à la conduite à tenir en cas de variations, en fonction des conséquences que ces dernières pourraient avoir sur la qualité des produits. En cas de variations, la procédure du PQP/OMS prévoit trois niveaux pour la suite à donner (*70*) :

- S'il s'agit de variations mineures qui n'ont aucune incidence sur les caractéristiques fonctionnelles du produit pharmaceutique (par exemple la prolongation de la durée de conservation) ou sur son utilisation (par exemple un changement de taille, mais non de type, de l'emballage qui doit correspondre à la cure recommandée), l'acheteur peut les accepter après avoir procédé à un contrôle technique de la documentation.
- S'il s'agit de changements majeurs, par exemple des modifications touchant le procédé de préparation du principe actif, la composition du PPF ou l'emballage primaire en contact direct avec la forme galénique, le fabricant doit fournir des documents prouvant que ces changements ne nuisent en aucun cas au niveau de qualité convenu du produit.

Des changements d'un caractère déterminant, par exemple le remplacement ou l'adjonction d'un principe actif ou encore une modification de son dosage, des modifications touchant la forme galénique ou la voie d'administration, nécessitent une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché selon une procédure rigoureuse ou une nouvelle demande de préqualification auprès de l'OMS.

➔ ***Le contrôle de qualité doit être intensifié si des variations affectant la qualité sont soupçonnées ou signalées, à moins qu'elles ne soient totalement justifiées, comme indiqué plus haut.***

➔ ***Toute variation majeure ou déterminante affectant la qualité et qui n'est pas justifiée selon la procédure officielle doit être signalée aux instances qui ont autorisé le produit (autorité nationale de réglementation, SRA ou PQP/OMS).***

LECTURES RECOMMANDÉES

- OMS. *Procedure for prequalification of pharmaceutical products* (Section 12, Maintenance of prequalification status) (*19*).
- OMS. *Guidance on variations to a prequalified product dossier* (*70*).

Bibliographie[1]

1. *A model quality assurance system for procurement agencies (Recommendations for quality assurance systems focusing on prequalification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products).* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (ed) (WHO/PSM/PAR/2007.3).
   http://www.who.int/medicines/publications/ModelQualityAssurance.pdf

2. Quick JD et al., eds. *Managing drug supply.* 2nd ed. Hartford, Connecticut, Kumarian Press, 1997.

3. *Ensuring the quality of medicines in low-income countries. An operational guide.* Rockville, Maryland, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007.
   http://www.usp.org/pdf/EN/dqi/ensuring_QualityOperationalGuide.pdf

4. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 953 ; annexe 2, 2009.
   http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf_trs953.pdf#page=101

5. *Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 2, 2006.
   http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf

6. *Good distribution practices for pharmaceutical products.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 5, 2006.
   http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf

7. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 7, 2006.
   http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf

8. *British approved names: incorporating international nonproprietary names.* Norwich, British Pharmacopoeia Commission, 2009.
   http://www.pharmacopoeia.co.uk/2010/ban.htm

9. *Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 917 ; annexe 2, 2003.
   http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_917_annex2.pdf

10. *Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products.* Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 929 ; annexe 5, 2005.
    http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf

11. *Specifications for prepackaging antimalarial medicines. Report of a WHO technical consultation.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/HTM/MAL/2005.1100).
    http://www.who.int/malaria/docs/Specifications_prepackaging_antimalarials_sm.pdf

12. *Third IMPACT general meeting 3–5 December 2008, Hammamet, Tunisia. Summary report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (WHO/IMPACT).
    http://www.who.int/impact/resources/IMPACTthirdgeneralmeeting_%20report.pdf

[1] Sites Internet consultés le 30 octobre 2009.

13. *The international pharmacopoeia*, current ed. Genève, Organization mondiale de la Santé. **http://apps.who.int/phint/fr/p/about/**

14. *Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients*. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-fifth report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 885, 1999. **http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_885.pdf**

15. *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (Regulatory Support Series, No. 5) (WHO/DMP/RGS/98.5). **http://www.who.int/prequal/info_general/documents/WHO_DMP_RGS_98_5_R.pdf**

16. *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release, solid oral dosage forms*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 8, 2006. **http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf**

17. *Incoterms. Rules at the core of world trade*. Paris, International Chamber of Commerce. **http://www.iccwbo.org/incoterms/id3045/index.html**

18. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 908 ; annexe 4, 2003. **http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf**

19. *Procedure for prequalification of pharmaceutical products*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 953 ; annexe 3, 2009. **http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf_trs953.pdf#page=164**

20. *General guidelines for the establishment, maintenance, and distribution of chemical reference substances*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 943 ; annexe 3, 2007. **http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_943_eng.pdf**

21. *Stability testing conditions*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937, 2006, p. 12. **http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf**

22. *Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 4, 2006. **http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf**

23. *World Malaria Report 2009*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (ISBN 978 92 4 156390 1). (*Synthèse Le Rapport 2009 sur le paludisme* – disponible à l'adresse : **http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/mal2009_summary_and_keypoints_fr.pdf**)

24. *WHO informal consultation with manufacturers of artemisinin-based pharmaceutical products in use for the treatment of malaria, 24 August 2007*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. **http://malaria.who.int/docs/diagnosisandtreatment/MtgManufacturersArtemisininDerivatives.pdf**

25. *Affordable Medicines Facility – malaria (AMFm). Technical design*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Partenariat Faire reculer le paludisme, 2007. **http://www.rollbackmalaria.org/partnership/tf/globalsubsidy/AMFmTechProposal.pdf**

26. Sixteen types of counterfeit artesunate circulating in South East Asia. *WHO Drug Information*, 2008, 22:24. **http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInfo08vol22_1/en/index.html**

27. *Guidelines for the treatment of malaria*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/MAL/2006.1108). **http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf**

28. *Sixteenth model list of essential medicines, March 2009* (unedited version). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009.
http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_16th_LIST.pdf

29. *Second model list of essential medicines for children, March 2009* (unedited version). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009.
http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_2nd_CHILDREN_LIST.pdf

30. *Global malaria control and elimination: report of a meeting on containment of artemisinin tolerance, 19 January 2008*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008.
http://www.who.int/malaria/docs/drugresistance/Malaria_Artemisinin.pdf

31. Kindermans JM et al. Ensuring sustained ACT production and reliable artemisinin supply. *Malaria Journal*, 2007, 6:125. doi:10.1186/1475-2875-6-125.

32. *Expert consultation on the procurement and financing of antimalarial drugs, 15–16 September 2003, final meeting*. La Banque mondiale, Washington DC, 2003.
http://www.who.int/malaria/docs/AntimalarialDrugProcurementFinancing_Draf_.pdf

33. *Malaria case management: operations manual*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.

34. *Malaria booster control program. Procurement and supply management. Toolkit*. La Banque mondiale, Washington DC, Procurement Policy and Services Group, 2006.
http://siteresources.worldbank.org/INTPROCUREMENT/Resources/Malaria-Toolkit.pdf

35. *Good manufacturing practices for sterile products*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 902 ; annexe 6, 2002.
http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_902.pdf

36. *Good manufacturing practices (GMP): water for pharmaceutical use*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 929 ; annexe 3, 2005.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf

37. *Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 9, 2006.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf

38. *Lignes directrices concernant l'application du Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. In : Comité OMS d'experts des spécification relatives au préparations pharmaceutiques*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 863 ; annexe 10, 1996. Disponible à l'adresse :
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/en/

39. *Proposal for improvement of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce. Working document*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (QAS/07.240).
http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/WHOCertificationScheme Improvement_QAS07_240.pdf

40. Caudron JM et al. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13:1062–1072.

41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Article 58 of Regulation (EC) No. 726/2004 1*. London, European Medicines Agency, 2004.
http://www.emea.europa.eu/htms/human/non_eu_epar/background.htm

42. *Résumés législatifs. Projet de Loi C-9 : Loi modifiant la loi sur les brevets et la loi sur les aliments et drogues*. Bibliothèque du Parlement – Service d'information et de recherche parlementaires, Ottawa. Disponible à l'adresse:
http://www2.parl.gc.ca/Sites/LOP/LegislativeSummaries/Bills_ls.asp?lang=F&ls=C9&source=library_prb&Parl=37&Ses=3

43. *International programs. President's Emergency Plan for AIDS Relief. Approved and tentatively approved antiretrovirals in association with the President's Emergency Plan*. Silver Spring, Maryland, United States Food and Drug Administration.
http://www.fda.gov/InternationalPrograms/FDABeyondOurBordersForeignOffices/AsiaandAfrica/ucm119232.htm

44. McIntosh HM, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, 2:CD000256.
http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000256.html

45. *Artemisinin derivatives: summary of non-clinical safety data*. (Prepared for use in the assessment of the safety of active ingredients and drug products submitted by manufacturers of artemisinin-derived antimalarial products for approval in the WHO Prequalification Scheme.) Available on the WHO PQP web site,
http://www.who.int/prequal (under 'Documents').

46. Ogbonna A, Uneke CJ. Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated malaria in sub-Saharan Africa: the efficacy, safety, resistance and policy implementation since Abuja 2000. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, 102: 621–627.

47. *Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 850 ; annexe 3, 1995.
http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/

48. *Handbook. Good laboratory practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development*. Genève, Programme spécial de recherche et de développement concernant les maladies tropicales (TDR) coparrainé par l'UNICEF/le PNUD/la Banque mondiale/l'OMS, 2001.
http://www.who.int/tdr/svc/publications/training-guideline-publications/good-laboratory-practice-handbook

49. *Guidelines for organizations performing in vivo bioequivalence studies*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 937 ; annexe 9, 2006.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf

50. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). *Note for guidance on the start of shelf life of the finished dosage form*. London, European Medicines Agency, 2001 (CPMP/QWP/072/96).
http://www.emea.europa.eu/PDFs/human/qwp/007296en.pdf

51. *List of available international chemical reference substances and international infrared reference spectra*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 953 ; annexe 1, 2009.
http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf_trs953.pdf#page=89

52. *USP non-US standards: standards for articles legally marketed outside the US*. Rockville, Maryland, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2009.
http://www.usp.org/standards/international/

53. *Harmonised tripartite guideline Q2(R1). Validation of analytical procedures: text and methodology*. Geneva, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009.
http://www.ich.org/lob/media/media417.pdf

54. *Harmonised tripartite guideline Q6A. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances*. Geneva, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009.
http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA430.pdf

55. *Model certificate of analysis*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 902 ; annexe 10, 2002.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_902.pdf

56. *Procedure for assessing the acceptability, in principle, of active pharmaceutical ingredients for use in pharmaceutical products*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 953 ; annexe 4, 2009.
http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/pdf_trs953.pdf#page=164

57. *Pharmaceutical starting materials certification scheme (SMACS)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 917 ; annexe 3, 2003.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_917_annex3.pdf

58. *Guide to good manufacturing practice for medicinal products*. Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, 2005.
http://www.picscheme.org/indexnof ash.php?p=guides#, http://www.picscheme.org/

59. *ISO 9001:2000. Systèmes de management de la qualité – Exigences*. Genève, Organisation internationale de Normalisation, 2000.
http://www.iso.org/iso/fr/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=21823

60. *Model certificate of good manufacturing practices*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 908 ; annexe 5, 2003.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf#page=100

61. *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 902 ; annexe 9, 2002.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_902.pdf

62. *Sources et prix d'une sélection de produits pour la prévention, le diagnostic et le traitement du paludisme*. *Médecins sans Frontières, Population Services International, Secrétariat du Partenariat Faire reculer le paludisme, UNICEF, OMS et de Management Sciences for Health. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004.
http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6175f/

63. *Déclaration sur l'accord ADPIC et la santé publique. Adoptée le 14 novembre 2001*. Genève, Organisation mondiale du Commerce, 2001 (WT/MIN/(01)/DEC/2).
http://www.wto.org/french/thewto_f/minist_f/min01_f/mindecl_trips_f.htm

64. *Drug patents under the spotlight: sharing practical knowledge about pharmaceutical patents*. Genève, Médecins sans Frontières, 2003.
http://www.who.int/3by5/en/patents_2003.pdf

65. *WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 929 ; annexe 4, 2005.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf

66. *Good practices for national pharmaceutical quality control laboratories*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 902 ; annexe 3, 2002.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_902.pdf

67. *Considerations for requesting analysis of drug samples*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 902 ; annexe 4, 2002.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_902.pdf

68. Bate R et al. Antimalarial drug quality in the most severely malarious parts of Africa. A six country study. *PloS One*, 2008.
http://www.plosone.org/doi/pone.0002132

69. *Guide to good storage practices for pharmaceuticals*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 908 ; annexe 9, 2003.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf

70. *Guidance on variations to a prequalified product dossier*. Genève, Organisation mondiale de la Santé. Série de Rapports techniques, N° 943 ; annexe 6, 2007.
http://healthtech.who.int/pq/info_general/documents/TRS943/TRS943.pdf#page=121

71. *Common technical document. New codification as per November 2005*. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005. Available on the ICH web site under 'Publications', 'CTD'.
http://www.ich.org/

Annexes

ANNEXE 1.

Modèle de certificat de produit pharmaceutique

Ce modèle de certificat est disponible sur le site Internet de l'OMS à l'adresse suivante :

http://www.who.int/medicines/areas/quality safety/regulation legislation/certification/modelcertificate/en/

Certificat de produit pharmaceutique[1]

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par l'OMS.

N° du certificat : ....

Pays exportateur (certificateur) : ....

Pays importateur (sollicitant) : ....

1. Nom et forme galénique du produit : ....

 1.1 Principe(s) actif(s)[2] et quantité(s) par dose unitaire :[3] ....

 La composition complète[4] du produit, y compris ses excipients est jointe en annexe : ....

 1.2 Ce produit fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays exportateur ?[5]

 ☐ Oui ☐ Non

 1.3 Ce produit est-il commercialisé dans le pays exportateur ?

Si la réponse à la question 1.2 est oui, passer à la section 2A et sauter la section 2B.

Si la réponse à la question 1.2 est non, sauter la section 2A et passer au point 2B.[6]

2.A.1 Numéro de l'AMM7 et date de délivrance :

2.A.2 Titulaire de l'AMM (raison sociale et adresse) :

2.A.3 Statut du titulaire de l'AMM :8 (cocher la catégorie qui convient parmi celles qui figurent dans la note 8)

 2.A.3.1 Pour les catégories b et c, raison sociale et adresse du fabricant :[9] ....

2.A.4 Un résumé du dossier d'AMM est-il annexé ?[10] ☐ Oui ☐ Non

2.A.5 L'information officiellement approuvée sur le produit et qui est annexée au présent formulaire est-elle complète et conforme aux dispositions de l'AMM ?[11]
 ☐ Oui ☐ Non ☐ Non communiqué

2.A.6 Demandeur du certificat, s'il n'est pas le titulaire de l'AMM (raison sociale et adresse) :[12] ....

2.B.1 Raison sociale et adresse du demandeur du certificat : ....

2.B.2 Statut du demandeur (cocher la catégorie qui convient parmi celles qui figurent dans la note 8) : ……………………………………………………………………………………

2.B.2.1 Pour les catégories b et c, raison sociale et adresse du fabricant9 de la forme galénique : ……………………………………………………………………………………

2.B.3 Raison de l'absence d'AMM ?

☐ Non exigée ☐ Non demandée ☐ À l'étude ☐ Refusée

2.B.4 Remarques :[13] ……………………………………………………………………………………

3. L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine où la forme galénique est produite ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Sans objet[14]

Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

3.1 Périodicité des inspections de routine (années) : ……………………………………………

3.2 La fabrication de ce type de forme galénique a-t-elle fait l'objet d'une inspection ? ☐ Oui ☐ Non

3.3 Les locaux et les opérations répondent-ils aux BPF recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé ?[15] ☐ Oui ☐ Non ☐ Sans objet[14]

4. L'information présentée par le demandeur satisfait-t-elle l'autorité certificatrice quant à tous les aspects de la fabrication du produit ?[16] ☐ Oui ☐ Non

Si la réponse est non, expliquer pourquoi : ……………………………………………………

Adresse de l'autorité certificatrice : ……………………………………………………………

Téléphone : ……………………………………………………………………………………

Télécopie : ……………………………………………………………………………………

Nom de la personne mandatée : ………………………………………………………………

Signature : ……………………………………………………………………………………

Cachet et date : ………………………………………………………………………………

Notes explicatives

1 Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du produit pharmaceutique et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul produit, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes galéniques et différents dosages peuvent varier.

2 Utiliser autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.

3 La formule (composition complète) de la forme galénique doit être précisée sur le certificat ou annexée.

4 La composition quantitative détaillée devra de préférence être indiquée, sous réserve de l'accord du titulaire de l'AMM.

5 Le cas échéant, donner des détails sur toute restriction portant sur la vente, la distribution ou l'administration mentionnée dans l'AMM.

6 Les sections 2A et 2B s'excluent mutuellement.

7 Indiquer, le cas échéant, si l'autorisation est provisoire ou si le produit n'a pas encore été approuvé.

8 Préciser si la personne morale qui est responsable de la mise du produit sur le marché :

a. fabrique la forme galénique ;

b. conditionne et/ou étiquette une forme galénique produite par une firme différente ;

c. ne participe à aucune des opérations mentionnées ci-dessus.

9 Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire de l'AMM, ou dans le cas des produits non encore enregistrés, du demandeur. Si cette section n'est pas remplie, cela signifie que la partie

concernée n'a pas souhaité donner ces informations. À noter que les renseignements relatifs au lieu de production font partie intégrante de l'AMM. Si le lieu de production a changé, l'AMM doit être mise à jour sous peine de nullité.

[10] Il s'agit du document, établi par certaines autorités nationales de réglementation, qui récapitule les données techniques ayant conduit à la délivrance de l'AMM.

[11] Il s'agit de l'information sur le produit approuvée par l'autorité nationale de réglementation compétente, par exemple un récapitulatif des caractéristiques du produit.

[12] Dans ce cas, une autorisation est exigée du titulaire de l'AMM pour la délivrance du certificat. Cette autorisation doit être communiquée à l'autorité nationale de réglementation par le demandeur.

[13] Prière d'indiquer la raison pour laquelle le demandeur n'a pas sollicité l'enregistrement du produit.

a. Le produit a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies – notamment des maladies tropicales – qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur.

b. Le produit a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales.

c. Le produit a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés pour les préparations pharmaceutiques dans le pays importateur.

d. Le produit a été reformulé pour tenir compte d'une limite supérieure de dosage différente concernant un principe actif.

e. Autre raison (préciser).

[14] « Sans objet » signifie que le produit est fabriqué dans un pays autre que celui qui délivre le certificat de produit et que l'inspection est conduite sous la responsabilité du pays producteur.

[15] Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823, 1992, annexe 1). Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique (OMS, Série de Rapports techniques, N° 822, 1992, annexe 1).

[16] à remplir lorsque le titulaire de l'AMM ou le demandeur entre dans la catégorie b) ou c) de la note 8 ci-dessus. Ces données revêtent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers prennent part à la fabrication du produit. En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractantes responsables de chaque étape de la fabrication de la forme galénique définitive et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties.

ANNEXE 2.

Autorités de réglementation rigoureuses

Il s'agit des autorités de réglementation qui participent à la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) (http://www.ich.org, page Internet consultée pour la dernière fois le 27 janvier 2009).

A2

Membres :

- États Membres de l'Union européenne (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède)
- États-Unis d'Amérique
- Japon

Observateurs (liste mise à jour de temps à autre)

- Association européenne de libre-échange représentée par Swissmedic, Santé Canada, OMS

Associés – par des accords de reconnaissance mutuelle (liste mise à jour occasionnellement) :

- Australie, Islande, Liechtenstein, Norvège

Systèmes spéciaux de réglementation pour les produits pharmaceutiques utilisés exclusivement hors de la région couverte par l'ICH :

- Au titre de l'article 58 de l'Union européenne, le Comité de l'EMEA pour les Produits médicaux à Usage humain émet des avis, en coopération avec l'OMS, au sujet des produits médicaux à usage humain (http://www.emea.europa.eu/human/non eu epar/background.htm) (*41*).

Les membres du Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique (http://www.pischeme.org) ne sont pas considérés comme des SRA, même s'il est reconnu que les certificats de BPF qu'ils délivrent s'appuient sur des normes rigoureuses en la matière.

Le Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique, association de droit suisse regroupant les organes d'inspection de divers pays, est un lieu de formation aux bonnes pratiques de fabrication. Ses recommandations en matière de BPF s'inspirent de celles du Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS mais, depuis quelques années, elles évoluent indépendamment de ces dernières. Les statuts du Schéma de coopération pour l'inspection pharmaceutique ne comportent pas de dispositions relatives à l'autorisation de mise sur le marché et cet organisme n'a aucune fonction de nature réglementaire. Le nombre de ses membres augmente rapidement. Ils étaient les suivants en juillet 2009 : Afrique du Sud*, Allemagne, Argentine* (depuis janvier 2009), Australie, Autriche, Belgique, Canada, Chypre (depuis juillet 2008), Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Israël* (depuis janvier 2009), Italie, Lettonie, Liechtenstein, Lituanie, Malaisie,* Malte (depuis janvier 2008), Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Singapour,* Slovaquie, Suède, Suisse.

* Pays qui ne sont ni membres, ni observateurs, ni associés de l'ICH.

- La procédure c.23 des Statuts et Réglementations 2004 du Canada (*42*) (projet de loi C-9) ainsi que l'approbation provisoire donnée par la Food and Drug Administration des États-Unis (*43*) se rapportent uniquement à la fourniture d'antirétroviraux et autres médicaments associés au VIH.

ANNEXE 3.

Questionnaire sur les produits pharmaceutiques finis[1]

Table des matières

A3

[1] Ce questionnaire et les annexes mentionnées sont une adaptation du questionnaire qui figure à l'annexe 6 du document de l'OMS intitulé « Model quality assurance system for procurement agencies » (*1*) et il est utilisé par le groupe examinateur d'experts pour recueillir des données techniques sur les produits.

Réponse à l'invitation à une manifestation d'intérêt N° pour (type de produit)

Date :

SECTION 1. PRÉAMBULE

1. Coordonnées du soumissionnaire

Raison sociale de la société qui soumet une expression d'intérêt : ....

Adresse physique : ....

Adresse postale : ....

Commune : .... Pays : ....

Téléphone : .... Télécopie : ....

Courriel : .... Site Internet : ....

Lien avec le produit : ....

☐ Titulaire de l'AMM ☐ Distributeur/Grossiste ☐ Fabricant

☐ Autre (*préciser*) : ....

2. Coordonnées des personnes mandatées

Domaine	Nom de la personne à contacter	Téléphone (fixe/portable)	Courriel
Spécifications techniques et qualité du produit		Tél. fixe : Tél. portable	
Réglementation et brevets		Tél. fixe : Tél. portable	
Commercial/ économique		Tél. fixe : Tél. portable	
Questions d'ordre général		Tél. fixe : Tél. portable	

3. Note à l'intention du demandeur

Afin de faciliter l'examen par le groupe examinateur d'experts du GFATM (qui siège à l'OMS) de la soumission présentée par le demandeur, le GFATM transmettra à ce groupe les données contenues dans le présent questionnaire et le groupe lui communiquera son avis sur l'acquisition du produit.

Les informations contenues dans le questionnaire peuvent être échangées confidentiellement entre l'OMS, le CICR, Médecins sans Frontières et l'UNICEF aux fins d'acquisition de médicaments. Si vous avez une objection, veuillez l'indiquer dans la section prévue à cet effet à la fin du questionnaire.

Prière de remplir un questionnaire distinct pour chaque produit pharmaceutique.

Si vous avez déjà rempli un questionnaire interorganisations relatif à un produit pharmaceutique et donné les informations nécessaires au sujet de ce produit, veuillez l'indiquer ci-dessous (cochez toutes les cases voulues).

☐ CICR Date de la dernière soumission : ....

☐ Médecins sans Frontières Date de la dernière soumission : ....

☐ UNICEF Date de la dernière soumission : ....

☐ OMS Date de la dernière soumission : ....

☐ Autre (préciser) : .... Date de la dernière soumission : ....

SECTION 2. PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI

4. Identification

☐ **Entité pharmaceutique unique**

Dénomination commune approuvée du produit (* Forme galénique, y compris la ou les voies d'administration, le principe actif, la quantité par forme galénique ou la quantité par dose unitaire) : ....

Substances inertes (excipients) d'une certaine importance sur le plan médical ou pharmaceutique, quantité par forme galénique ou par dose unitaire (par exemple « contient de l'alcool, 10 % ») :

....

Nom de marque ou dénomination commerciale (le cas échéant) : ....

A3

☐ **Association fixe**

Contenu	Principe actif	Quantité par forme galénique ou dose unitaire	* Forme galénique, y compris la ou les voies d'administration
Principe actif 1			
Principe actif 2			
Principe actif 3			

Substances inertes (excipients) qui présentent une certaine importance sur le plan médical ou pharmaceutique, quantité par forme galénique ou par dose unitaire (par exemple « contient de l'alcool, 10 % ») : ....

Nom de marque ou dénomination commerciale (le cas échéant) : ....

☐ **Coemballage**

Contenu	Principe actif	Quantité par forme galénique ou par dose unitaire	* Forme galénique, y compris la ou les voies d'administration
Article 1			
Article 2			

Substances inertes (excipients) qui présentent une certaine importance sur le plan médical ou pharmaceutique, quantité par forme galénique ou par dose unitaire (par exemple « contient de l'alcool, 10 % ») : ....

Nom de marque ou dénomination commerciale (le cas échéant) : ....

* **Formes galéniques** (*cocher toutes les cases ci-dessous qui conviennent*)

Comprimés

☐ Sécables

☐ Solides

☐ Dispersibles

☐ À mâcher

☐ Tamponnés (préciser les tampons)

☐ Pelliculés

☐ Gastrorésistants

☐ Sublinguaux

☐ Bicouche

☐ Libération retardée

☐ Libération contrôlée

Gélules

☐ Gastrorésistantes

☐ Libération retardée

☐ Libération contrôlée

☐ Sublinguales

☐ Autres (*préciser*) ....

Liquides buvables

☐ Solution

☐ Suspension

☐ Poudre pour liquide

☐ Poudre pour suspension

Poudres à usage oral

Solutions injectables

☐ Solution injectable

☐ Poudre pour solution injectable

☐ Solution huileuse injectable

5. Emballage

Nombre de doses unitaires par emballage unitaire : ....

Nombre d'emballages unitaires par emballage secondaire (multiples d'emballages unitaires) : ....

Langue(s) utilisée(s) pour l'étiquetage, l'emballage et la notice d'emballage

☐ Anglais ☐ Français ☐ Autre (préciser) : ....

Joindre une notice d'emballage.

Description et composition des matériaux utilisés pour l'emballage primaire : ....

Description et composition des matériaux utilisés pour l'emballage secondaire : ....

6. Spécifications de la monographie (cocher ce qui convient et compléter)

Pharmacopée	Volume	Édition	Année de publication
☐ Britannique			
☐ États-Unis			
☐ Internationale			
☐ Autre (*préciser*) :			

☐ En interne Documentées en (année) : .... Expliquer : ....

Indiquer s'il y a des spécifications en plus de celles qui figurent dans la pharmacopée (par exemple dissolution, injectabilité) : ....

Joindre une copie des spécifications internes relatives au produit fini.

Joindre une copie du certificat d'analyse relatif aux trois derniers lots libérés pour mise en circulation.

Le mode de fabrication pour chaque taille de lot standard est validé.

☐ Oui ☐ Non ☐ Expliquer : ....

Joindre une copie des spécifications internes relatives au produit fini.

Donner la liste des quantités validées par taille de lot :

7. Stabilité du produit fini

Les données des tests de stabilité sont disponibles

☐ Oui ☐ Non ☐ Expliquer : ....

Joindre des copies des résultats des études, y compris leurs interprétations graphiques ou illustratives, le cas échéant.

Si la réponse est oui, indiquer la nature et les conditions des tests : ....

Tests de stabilité en conditions accélérées satisfaisants à (*indiquer le nombre de mois*) : ....

Type et matériau d'emballage : ....

Conditions (température/humidité relative/durée) : ....

Nombre de lots : ....

Taille des lots : ....

Date de début de l'étude : ....

Date de fin de l'étude : ....

Tests en temps réel (à long terme) satisfaisants à (indiquer le nombre de mois) : ....

Type et matériau du récipient : ....

Conditions (température/humidité relative/durée) : ....

Date de début de l'étude : ....

Date de fin de l'étude (le cas échéant) : ....

Joindre des copies des protocoles expérimentaux.

Les études de stabilité ont été effectuées sur un produit de même formule, fabriqué au même endroit et conditionné avec le même matériau d'emballage que le produit qui sera livré.

☐ Oui ☐ Non

Si la réponse est non, indiquer les différences : ....

Les tests de stabilité ont été faits sur (*cocher tout ce qui convient*)

☐ Un lot pilote (pas moins de 10 % d'un lot de la production à plein régime)

☐ Un lot de production

Les études de stabilité relatives à ce produit sont en cours

☐ Oui ☐ Non

Joindre un rapport d'avancement des études de stabilité en cours.

8. Durée de conservation et conditions de stockage

Durée de conservation garantie (basée sur les études de stabilité) : ....

Durée de conservation maximale possible : ....

Durée de conservation indiquée sur l'emballage : ....

Durée de conservation après ouverture de l'emballage primaire ou reconstitution du produit :

....

Le produit peut être utilisé en :

☐ Zone I

☐ Zone II

☐ Zone III

☐ Zone IVa

☐ Zone IVb

☐ Autre (*préciser*) :

Conditions précises de stockage de ce produit mentionnées sur l'emballage et basées sur les études de stabilité :

Température : ....

Lumière : ....

Humidité : ....

Autre (*préciser*) :..

9. Innocuité et efficacité ou équivalence thérapeutique

9.1 Pour les produits princeps

Prière de joindre un récapitulatif précisant la pharmacologie, la toxicologie et l'efficacité du produit.

9.2 Pour les génériques

9.2.1 ☐ Démontrées

a) Par des études de bioéquivalence in vivo

Période d'étude (jj/mm/aaaa) : du .... au ....

Produit de référence

Nom générique : ....

Forme galénique : ....

Dosage : ....

Nom de marque ou dénomination commerciale : ....

Fabricant : ....

Lieu de fabrication : ....

Numéro du lot : ....

Date de péremption : ....

Protocole de l'étude

Raison sociale de l'organisme de recherche sous contrat : ....

Pays où se déroule l'étude : ....

Nombre de volontaires : ....

Plan de l'étude (*description détaillée*) : ....

Joindre une description schématique du plan de l'étude.

Joindre un récapitulatif du protocole expérimental.

Taille du lot de bioéquivalence : ....

Numéro du lot de bioéquivalence : ....

Origine(s) du ou des principes actifs du lot de bioéquivalence : ....

Conclusion de l'étude : ....

Joindre un compte rendu graphique/illustratif récapitulatif des résultats.

b) ☐ Par une autre méthode (prière d'en faire une brève description) :

Conclusion de l'étude : ....

Joindre un compte rendu graphique/illustratif récapitulatif des résultats.

c) ☐ Par des tests de dissolution comparée in vitro dans les conditions décrites dans le document de l'OMS où figure le système de classification des produits biopharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937) ou ultérieurement

☐ Oui ☐ Non (*expliquer*) : ....

Classe selon le système de classification des produits biopharmaceutiques :

Produit de référence

Dénomination générique : ....

Nom de marque ou dénomination commerciale : ....

Fabricant : ....

Lieu de fabrication : ....

A3

Numéro du lot : ....

Date de péremption : ....

Raison sociale et coordonnées du laboratoire qui effectue les tests : ....

N.B. Le produit de référence doit avoir subi avec succès les tests de bioéquivalence in vivo.

Résultats de l'étude

Valeur de F2 (facteur de similarité) : .... (dans la norme, 50–100 %)

Valeur de F1 (facteur de différence relative) : ....

Conclusion de l'étude : ....

Joindre un compte rendu graphique/illustratif récapitulatif des résultats.

9.2.2 ☐ Non démontrées

9.2.3 ☐ Sans objet, prière d'en donner la raison : ....

Joindre les rapports in extenso de toutes les études effectuées pour prouver l'équivalence thérapeutique et dont les conclusions sont claires.

Le produit utilisé pour les études d'équivalence thérapeutique est fondamentalement le même que celui qui sera livré (mêmes substances provenant des mêmes fournisseurs, même formule et même mode de fabrication).

☐ Oui ☐ Non (*expliquer en quoi consistent les différences*) : ....

Veuillez fournir (sous forme d'annexe) un ordinogramme schématisant le processus de fabrication et de contrôle de ce produit avec les paramètres pertinents.

10. Statut réglementaire

Certificat de produit pharmaceutique N° : .... Valable jusqu'au : ....

Certificat de produit pharmaceutique délivré par (nom de l'organisme) : ....

Pays : ....

Joindre un certificat de produit pharmaceutique conforme au modèle préconisé par le système de certification de l'OMS (OMS, Série de Rapports techniques, N° 863) (la version antérieure n'est pas acceptable) ou un document équivalent.

☐ Certificat de produit pharmaceutique non disponible (*en indiquer la raison et, le cas échéant, joindre un document équivalent*) : ....

Pas encore préqualifié par l'OMS : date du dossier de soumission (*fournir une pièce justificative*)

Pas de demande de préqualification par l'OMS : Expliquer ....

11. Statut de l’AMM

Cocher et remplir tous les champs qui conviennent :

☐ Produit enregistré et actuellement commercialisé dans le pays où il est fabriqué

AMM N° : .... Valable jusqu’au : ....

Délivrée par l’autorité suivante : .... Pays : ....

☐ Produit enregistré en vue de la mise sur le marché du pays où il est fabriqué mais non encore commercialisé

AMM N° : .... Valable jusqu’au : ....

Délivrée par l’autorité suivante : .... Pays : ....

☐ Produit enregistré uniquement pour l’exportation

AMM N° : .... Valable jusqu’au : ....

Délivrée par l’autorité suivante : .... Pays : ....

☐ Produit non enregistré dans le pays où il est fabriqué (*prière d’expliciter*) : ....

Fournir des copies de toutes les AMM voulues

Le produit est enregistré ou autorisé pour la mise sur le marché et actuellement commercialisé dans les pays suivants :

Pays	AMM N°	Valable jusqu’au	Autorité certificatrice

Joindre des pages supplémentaires si nécessaire.

12. Échantillons pour évaluation technique

L’échantillon de produit fourni est conforme en tous points au produit qui sera livré à l’acheteur.

☐ Oui ☐ Non (*expliquer*) : ....

Joindre un certificat d’analyse correspondant à l’échantillon.

N.B. Si vous n’êtes pas en mesure de fournir un certificat d’analyse, veuillez en expliquer les raisons :

....

Durée de conservation évaluée sur l’échantillon : ....

Conditions de stockage appliquées à l’échantillon : ....

Notice d’emballage disponible ☐ Oui ☐ Non : ....

Joindre un exemplaire de l’étiquette

Joindre un exemplaire de la notice d’emballage

A3

SECTION 3. FABRICANT

13. Identification

Remplir cette même section pour chaque lieu de fabrication de ce produit.

Raison sociale du fabricant : ....

Adresse physique du ou des lieux de fabrication, y compris le numéro de voirie et le code postal :

....

Adresse postale : ....

Commune : .... Pays : ....

Téléphone : .... Télécopie : ....

Courriel : .... Site Internet : ....

Activités du fabricant (*remplir tous les champs qui conviennent*)

Activité	Licence N°	Valable jusqu'au	Autorité certificatrice	Pays
Fabrication des principes actifs				
Fabrication du produit fini				
Emballage primaire				
Emballage secondaire				
Fabrication sous-traitée				
Autre (*préciser*)				

14. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Certificat OMS de BPF N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivré par l'organisme suivant : .... Pays : ....

Inspections de BPF effectuées par (*cocher toutes les cases qui conviennent*) :

☐ Programme de préqualification de l'OMS Date : .... Résultat : ....

☐ Autorité nationale de réglementation Date : .... Résultat : ....

☐ Division des approvisionnements, UNICEF Date : .... Résultat : ....

☐ Médecins sans Frontières international Date : .... Résultat : ....

☐ CICR Date : .... Résultat : ....

☐ Food and Drug Administration des États-Unis Date : .... Résultat : ....

☐ Autre (préciser) Date : .... Résultat : ....

SECTION 4. PRINCIPES ACTIFS

S'il y a plus d'un principe actif ou d'un fabricant, remplir à chaque fois cette même section.

15. Principes actifs

Dénomination du principe actif (DCI si elle existe) : ....

Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP) N° : ....

Date de péremption du principe actif : ....

Date de réexpertise du produit actif : ....

Où la partie ouverte du dossier de référence (drug master file) est-elle enregistrée ? (*nom du pays*) : ....

Raison sociale du fabricant original : ....

Adresse physique du ou des lieux de production, y compris le numéro de voirie et le code postal : ....

Adresse postale : ....

Commune : .... Pays : ....

Téléphone : .... Télécopie : ....

Courriel : .... Site Internet : ....

A3

Activités du fabricant original du principe actif (*cocher séparément toutes les cases qui conviennent*)

☐ Fabrication de produits intermédiaires uniquement

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

☐ Fabrication de principes actifs

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

☐ Réemballage et/ou retraitement des principes actifs

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

☐ Agent ou courtier en principes actifs

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

☐ Fabricant de produits finis

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

☐ Autre (*préciser*) :

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

☐ Certificat de BPF pour le principe actif (N°)

Licence N° : .... Valable jusqu'au : ....

Délivrée par (nom de l'organisme) : .... Pays : ....

Joindre une copie du certificat de BPF concernant le fabricant de principes actifs ou de produits intermédiaires.

Des spécifications et des méthodes normalisées d'essai et d'analyse existent pour ce produit.

☐ Oui ☐ Non

Spécifications relatives aux principes actifs (*cocher ce qui convient*) :

☐ *Pharmacopée britannique* Édition : .... Volume : ....

☐ *Pharmacopée des États-Unis* Édition : .... Volume : ....

☐ *Pharmacopée européenne* Édition : .... Volume : ....

☐ *Pharmacopée internationale* Édition : .... Volume : ....

☐ Autre (*préciser*) : ....

☐ Il n'existe aucune monographie dans les pharmacopées*

* Joindre une copie des spécifications internes et des méthodes d'analyse portant sur le ou les principes actifs.

Joindre une copie des spécifications relatives au produit fini qui sont propres à l'entreprise.

Joindre une copie des méthodes d'analyse applicables aux produits accompagnée des spécifications propres à l'entreprise autres que celles mentionnées ci-dessus.

Joindre une copie du modèle de certificat d'analyse pour la libération des lots de principe actif.

Joindre les certificats d'analyse relatifs aux trois derniers lots de production de principe actif provenant du fabricant de cette substance.

Joindre le certificat d'analyse du principe actif provenant du fabricant du produit fini.

SECTION 5. ENGAGEMENT ET AUTORISATION

16. Engagement

Je, soussigné (nom et prénoms) .... , certifie que : ....

☐ Le produit proposé est, quant à sa fabrication et à sa qualité, en tous points identique à celui qui est provisoirement approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique, référence ……………..…., y compris pour ce qui est de sa formulation, de son mode et de son lieu de fabrication, de l'origine des matières premières (principe actif et excipient), du contrôle de qualité subi tant par lui-même que par ses matières premières, de son conditionnement, de sa durée de conservation et des informations le concernant.

Ou bien

☐ Le produit proposé est en tous points identique à celui qui a été homologué/enregistré en/au (nom du pays) : ....

Indiquer et justifier toute exception : ....

Signature : .... Date : ....

A3

17. Autorisation

Je, soussigné (nom et prénoms), confirme que la société n'a aucune objection à ce que les informations ci-incluses soient communiquées aux organismes énumérés à la page 1, à l'exception de :

....

Je, soussigné (nom et prénoms), certifie que les informations ci-dessus sont exactes, correctes, complètes, à jour et valables au moment de la soumission.

Nom et prénoms : ....

Raison sociale de la société : ....

Nom de la société : ....

Signature : .... Date : ....

Numéro de téléphone : ....

Courriel : ....

Tampon ou cachet de la société : Apposer le tampon ici :

APPENDICE : LISTE DES PIÈCES JUSTIFICATIVES EXIGÉES

Veuillez vous assurer que tous les documents nécessaires à une évaluation objective de votre produit soient annexés. Cette liste n'est pas forcément exhaustive.

☐ A. Formule du produit (composition quantitative et qualitative complète, y compris le ou les principes actifs et les excipients)

☐ B. Ordinogramme du processus de fabrication et de contrôle avec les paramètres pertinents.

☐ C. Le ou les certificats de BPF concernant le ou les lieux de fabrication du produit pharmaceutique fini

☐ D. Le certificat de produit pharmaceutique recommandé par le système de certification de l'OMS

☐ E. Une copie de la lettre d'approbation de préqualification par l'OMS signée par votre société

☐ F. La lettre d'acceptation de l'OMS concernant l'examen du dossier de votre produit et mentionnant le numéro de référence assigné à ce produit par l'Organisation

☐ G. Une copie des spécifications internes relatives au produit fini

☐ H. Les copies des certificats d'analyse relatifs aux trois derniers lots qui ont été libérés.

☐ I. La mention des méthodes d'analyse validées au cas où les spécifications relatives au produit fini qui sont propres à l'entreprise seraient différentes de celles qui figurent dans la Pharmacopée britannique, la Pharmacopée des États-Unis et la Pharmacopée internationale.

☐ J. Le protocole expérimental et le rapport des études de stabilité en conditions accélérées et en temps réel

☐ K. La description et la composition des matériaux constituant l'emballage primaire

☐ L. La description et la composition des matériaux constituant l'emballage secondaire

☐ M. L' AMM du produit délivrée dans le pays où le produit est fabriqué.

☐ N. Des échantillons du ou des produits finis accompagnés du ou des certificats d'analyse correspondants

☐ O. La maquette d'étiquette ou un exemplaire de l'étiquette elle-même

☐ P. La notice d'emballage

☐ Q. Une copie du rapport de l'étude prouvant qu'il y a équivalence thérapeutique (par exemple étude de bioéquivalence, comparaison des profils de dissolution, tests de dissolution, y compris les présentations graphiques)

☐ R. Le ou les certificats de BPF concernant le lieu de fabrication du principe actif

☐ S. Une copie des spécifications internes relatives au principe actif

☐ T. Un exposé des méthodes d'analyse validées si les spécifications du principe actif sont propres à l'entreprise

☐ U. Une copie du ou des certificats d'analyse du principe actif provenant du fabricant de cette substance ainsi que du fabricant du produit fini

☐ V. Une copie du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP) avec ses annexes.

ANNEXE 4.

Éléments constitutifs de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit

Cette annexe s'inspire de la structure du *Common technical document* (CTD) pour la région de l'ICH (71)

✓ L'évaluation réglementaire devrait suffire à assurer la qualité du produit

■ L'examen de ces points devrait être confié à des experts techniques

○ L'examen de ces points devrait être confié à des experts en matière d'achats et d'évaluation de la qualité des produits pharmaceutiques

A4

Élément		Princeps évalué par une SRA	Générique évalué par une SRA	Nouvelle formulation non évaluée par une SRA	Générique non évalué par une SRA
INFORMATIONS ADMINISTRATIVES					
Référence		✓	✓	✓	✓
Statut de la demande ; procédure accélérée, demande d'une évaluation spéciale		■	■	■	■
Règlement des différends		✓	✓	○	○
Rapport annuel		✓	✓	○	○
Étiquetage		■	■	■	■
Documentation promotionnelle		■	■	■	■
Plan de gestion des risques		✓	✓	○	○
QUALITÉ					
PRINCIPE ACTIF	Informations générales	■	■	■	■
	Fabrication	■	■	■	■
	Caractérisation (structure, isomérie)	✓	✓	○	○
	Contrôle du principe actif (spécifications, méthodes d'analyse, validation)	■	■	■	■
	Substances et normes de référence	■	■	■	■
	Récipient ou système de fermeture	✓	✓	○	○
	Stabilité	✓	✓	○	○
PPF	Description (forme galénique, composition)	■	■	■	■
	Développement pharmaceutique	✓	✓	○	○
	Fabrication sur le site agréé (BPF)	✓	✓	○	○
	Contrôle des excipients	■	■	■	■
	Contrôle du PPF (spécifications, méthodes d'analyse, validation)	■	■	■	■

Élément		Princeps évalué par une SRA	Générique évalué par une SRA	Nouvelle formulation non évaluée par une SRA	Générique non évalué par une SRA
PPF	Substances de référence	■	■	■	■
	Étiquetage	■	■	■	■
	Conditionnement	■	■	■	■
	Récipient ou système de fermeture	■	■	■	■
	Stabilité en zone de climat chaud et humide	✓	✓	○	○
RAPPORTS D'ÉTUDES NON CLINIQUES		**Propres essais**	**Littérature (princeps)**	**Littérature et propres essais**	**Littérature (princeps)**
Pharmacologie	Pharmacodynamie	✓	✓	○	○
	Pharmacologie (innocuité)				
	Pharmacodynamie des interactions médicamenteuses				
Pharmaco-cinétique	Méthodes d'analyse et validation aux fins des études	✓	✓	○	○
	Absorption, distribution, métabolisme, excrétion				
	Pharmacocinétique des interactions médicamenteuses				
Toxicologie	Toxicité (dose unique)	✓	✓	○	○
	Toxicité (doses multiples)				
	Génotoxicité				
	Cancérogénicité				
	Reprotoxicité et toxicité pour le développement				
	Tolérance locale				
RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES		**Propres essais**	**Littérature (princeps)**	**Littérature et propres essais**	**Littérature (princeps)**
Rapports d'études de biodisponibilité (BD)	BD et bioéquivalence (BE) comparées	BD	BE	BD/BE	BE
	Corrélation in vitro-in vivo	✓	✓	○	○
	Méthodes d'analyse chimiques et biologiques				
Études pharmaco-cinétiques	Liaison aux protéines plasmatiques	✓	✓	○	○
	Métabolisme hépatique et interactions médicamenteuses				
	Sur sujets en bonne santé et tolérabilité initiale				
	Sur des malades et tolérabilité initiale				
	Facteurs intrinsèques et extrinsèques				
	Études en population				

RAPPORTS D'ÉTUDES CLINIQUES		Propres essais	Littérature (princeps)	Littérature et propres essais	Littérature (princeps)
Études pharmaco-dynamiques sur sujets humains	Sur sujets en bonne santé et en rapport avec la pharmacocinétique	✓	✓	○	○
	Sur des malades et en rapport avec la pharmacocinétique				
Études d'innocuité et d'efficacité	Études cliniques contrôlées	✓	✓	○	○
	Études cliniques non contrôlées				
	Rapports d'analyse				
Rapports de la surveillance après mise sur le marché		■	■	■	■

A4

ANNEXE 5.

Conditions confirmées pour les études de stabilité à long terme dans les différents pays

Pays	Température (°C)	Humidité relative (%)	Source
Afghanistan	30	65	1
Afrique du Sud	30	65	1
Albanie	25	60	3
Algérie	25	60	3
Allemagne	25 ou 30	60 ou 65	1
Andorre	25	60	3
Angola	30	65	3
Antigua-et-Barbuda	30	75	3
Arabie saoudite	30	65	1
Argentine	25	60	2
Arménie	25	60	3
Australie	25 ou 30	60 ou 65	2
Autriche	25 ou 30	60 ou 65	1
Azerbaïdjan	30	65	2
Bahamas	30	65	3
Bahreïn	30	65	1
Bangladesh	30	65	3
Barbade	30	75	2
Bélarus	25	60	3
Belgique	25 ou 30	60 ou 65	1
Belize	30	65	3
Bénin	30	65	3
Bhoutan	30	65	2
Bolivie (État plurinational de)	30	70 ou 75	3
Bosnie-Herzégovine	25	60	3
Botswana	25	60	3
Brésil	30	75	1
Brunéi Darussalam	30	75	1
Bulgarie	25 ou 30	60 ou 65	1
Burkina Faso	30	60	2
Burundi	30	65	3
Cambodge	30	75	1
Cameroun	30	75	2
Canada	30	65	1
Cap-Vert	30	65	3
Chili	30	65	2

Pays	Température (°C)	Humidité relative (%)	Source
Chine	30	65	3
Chypre	25 ou 30	60 ou 65	1
Colombie	30	75	3
Comores	30	65	3
Congo	30	65	3
Costa Rica	30	65	2
Côte d'Ivoire	30	65	3
Croatie	25	60	3
Cuba	30	75	2
Danemark	25 ou 30	60 ou 65	1
Djibouti	30	65	1
Dominique	30	65	3
Égypte	30	65	1
El Salvador	30	65	3
Émirats arabes unis	30	65	1
Équateur	30	65	3
Érythrée	30	65	3
Espagne	25 ou 30	60 ou 65	1
Estonie	25 ou 30	60 ou 65	1
États-Unis d'Amérique	25 ou 30	60 ou 65	1
Éthiopie	30	65	3
Ex-République yougoslave de Macédoine	25 ou 30	60 ou 65	1
Fédération de Russie	25	60	3
Fidji	30	65	3
Finlande	25 ou 30	60 ou 65	1
France	25 ou 30	60 ou 65	1
Gabon	30	65	3
Gambie	30	65	1
Géorgie	25	60	3
Ghana	30	75	2
Grèce	25 ou 30	60 ou 65	1
Grenade	30	65	3
Guatemala	30	65	3
Guinée	30	65	3
Guinée équatoriale	30	65	3
Guinée-Bissau	30	65	3
Guyana	30	70 ou 75	3
Haïti	30	65	3
Honduras	30	65	3
Hongrie	25 ou 30	60 ou 65	1
îles Cook	30	65	3
îles Marshall	30	65	3
îles Salomon	30	65	3
Inde	30	70	1
Indonésie	30	75	1

A5

Pays	Température (°C)	Humidité relative (%)	Source
Iran (République islamique d’)	30	65	1
Iraq	30	35	1
Irlande	25 ou 30	60 ou 65	1
Islande	25	60	3
Israël	30	70 ou 75	2
Italie	25 ou 30	60 ou 65	1
Jamahiriya arabe libyenne	25	60	1
Jamaïque	30	65	3
Japon	25 ou 30	60 ou 65	1
Jordanie	30	65	1
Kazakhstan	25	60	3
Kenya	30	65	3
Kirghizistan	25	60	3
Kiribati	30	65	3
Koweït	30	65	1
Lesotho	30	75	2
Lettonie	25 ou 30	60 ou 65	1
Liban	25	60	1
Libéria	30	65	3
Lituanie	25 ou 30	60 ou 65	1
Luxembourg	25 ou 30	60 ou 65	1
Madagascar	30	65	1
Malaisie	30	75	1
Malawi	25	60	2
Maldives	30	65	3
Mali	30	65	3
Malte	25 ou 30	60 ou 65	1
Maroc	25	60	1
Maurice	30	65	3
Mauritanie	30	65	3
Mexique	25	60	3
Micronésie (États fédérés de)	30	65	3
Monaco	25 ou 30	60 ou 65	1
Mongolie	25	60	3
Monténégro	25	60	3
Mozambique	30	75	2
Myanmar	30	75	1
Namibie	30	65	1
Nauru	30	65	3
Népal	30	75	2
Nicaragua	30	65	3
Niger	30	65	3
Nigéria	30	75	2
Nioué	30	65	3
Norvège	25	60	3

Pays	Température (°C)	Humidité relative (%)	Source
Nouvelle-Zélande	25 ou 30	60 ou 65	2
Oman	30	65	1
Ouganda	30	65	1
Ouzbékistan	25	60	3
Pakistan	30	65	1
Palaos	30	65	3
Panama	30	75	3
Papouasie-Nouvelle-Guinée	30	65	3
Paraguay	30	65	3
Pays-Bas	25 ou 30	60 ou 65	1
Pérou	30	75	1
Philippines	30	75	1
Pologne	25 ou 30	60 ou 65	1
Portugal	25 ou 30	60 ou 65	1
Qatar	30	65	1
République arabe syrienne	25	60	1
République centrafricaine	30	75	2
République de Corée	25 ou 30	60 ou 65	2
République de Moldova	25	60	3
République démocratique du Congo	30	65	3
République démocratique populaire de Corée	25	60	3
République démocratique populaire lao	30	75	1
République dominicaine	30	65	3
République tchèque	25 ou 30	60 ou 65	1
République-Unie de Tanzanie	30	75	2
Roumanie	25 ou 30	60 ou 65	1
Royaume-Uni	25 ou 30	60 ou 65	1
Rwanda	30	65	3
Sainte-Lucie	30	75	2
Saint-Kitts-et-Nevis	30	65	3
Saint-Marin	25	60	3
Saint-Vincent-et-les-Grenadines	30	75	3
Samoa	30	65	3
Sao Tomé-et-Principe	30	75	2
Sénégal	30	65	3
Serbie	25	60	3
Seychelles	30	65	3
Sierra Leone	30	75	2
Singapour	30	75	1
Slovaquie	25 ou 30	60 ou 65	1
Slovénie	25 ou 30	60 ou 65	1
Somalie	30	65	1
Soudan	30	65	1
Sri Lanka	30	65	3
Suède	25 ou 30	60 ou 65	1

Pays	Température (°C)	Humidité relative (%)	Source
Suisse	25 ou 30	60 ou 65	1
Suriname	30	70 ou 75	3
Swaziland	25	60	3
Tadjikistan	25	60	3
Tchad	30	65	3
Thaïlande	30	75	1
Timor-Leste	30	65	3
Togo	30	75	2
Tonga	30	65	3
Trinité-et-Tobago	30	65	3
Tunisie	25	60	1
Turkménistan	25	60	3
Turquie	25	60	3
Tuvalu	30	65	3
Ukraine	25	60	3
Uruguay	25	60	3
Vanuatu	30	65	3
Venezuela (République bolivarienne du)	30	70 ou 75	3
Viet Nam	30	75	1
Yémen	30	65	1
Zambie	25 ou 30	60 ou 65	1
Zimbabwe	30	75	2

Tiré de la référence *4*

1. Information obtenue auprès des groupes régionaux d'harmonisation (par exemple l'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est, l'ICH et le GCC) ou communiquée officiellement à l'OMS par les autorités nationales de réglementation pharmaceutique.
2. Informations recueillies au cours de la Treizième Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique, qui s'est tenue du 16 au 18 septembre 2008 à Berne (Suisse), auprès des représentants des autorités nationales de réglementation pharmaceutique.
3. Information communiquée par la Fédération internationale de l'Industrie du Médicament sur la base des références suivantes :

Athrens CD. 2001. *Essentials of meteorology*, 3e éd., Belmont, Californie, Thomson Books/Cole, p. 433.

Kottek M et al. 2006. World Map of Köppen-Geiger climate classification updated. *Meteorologische Zeitschrift*, 15:259-263.

Zahn M. et al. 2006. A risk-based approach to establish stability testing conditions for tropical countries. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95:946-965. Erratum: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96:2177.

Zahn M. 2008. Global stability practices. In: Kim HB ed. *Handbook of stability testing in pharmaceutical development*. New York, Springer.

ANNEXE 6.

Modèle OMS de certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Ce certificat est disponible sur le site Internet de l'OMS (*60*).

[En-tête de l'autorité de réglementation]

Ce certificat d'une page est conforme à la présentation recommandée par l'OMS (notes explicatives et instructions générales annexées).[1]

Certificat N° : ....

Au vu de l'inspection effectuée le .... [date] ...., nous certifions que le site de fabrication mentionné sur le présent certificat satisfait aux bonnes pratiques de fabrication pour ce qui concerne les formes galéniques, les catégories et les activités indiquées au Tableau 1.

1. Nom et adresse du site de fabrication :

....

2. Numéro de licence du fabricant :

....

3. Tableau 1 :

Forme(s) galénique(s)	Catégorie(s)	Activité(s)

Le fabricant est responsable de la qualité de chacun des lots de produits pharmaceutiques fabriqués selon ce procédé.

Ce certificat est valable jusqu'au .... [date] .... Il sera frappé de nullité en cas de modification des activités ou des catégories qui y sont mentionnées ou dans l'éventualité où le site de fabrication ne satisferait plus aux BPF.

Adresse de l'autorité certificatrice :

....

Nom et fonction du responsable :

....

Courriel : .... Téléphone N° : .... Télécopie N° : ....

Signature : .... Cachet et date : ....

[1] Ce modèle de certificat de BPF ne s'inscrit pas dans le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.

A6

Notes explicatives

Le présent certificat, qui est conforme à la présentation recommandée par l'OMS, atteste le statut du site de fabrication mentionné au point 1.

Le numéro de certification doit pouvoir être retrouvé dans les dossiers de l'autorité qui a délivré le certificat.

Lorsque l'autorité de réglementation délivre une licence de fabrication pour le site, ce numéro doit être indiqué. S'il n'existe pas de cadre juridique pour l'octroi d'une licence, indiquer « sans objet ».

Au Tableau 1 sont indiquées les formes galéniques, matières premières, catégories et activités. Des exemples sont donnés ci-dessous.

Exemple 1		
Produit(s) pharmaceutique(s),[1] forme(s) galénique(s)	Catégorie(s)	Activité(s)
Comprimés	Cytotoxique	Conditionnement
	Hormone	Production, conditionnement, contrôle de qualité
	Pénicilline	Réemballage et étiquetage
Solutions injectables	Céfalosporine	Préparation aseptique, conditionnement, étiquetage
Exemple 2		
Produit(s) pharmaceutique(s),[2] matière(s) première(s)[3]	Catégorie(s)	Activité(s)
Paracétamol	Analgésique	Synthèse, purification, conditionnement, étiquetage

Utiliser si possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.

Le certificat reste valable jusqu'à la date mentionnée. Il sera frappé de nullité en cas de modification des catégories ou des activités qui y sont mentionnées ou dans l'éventualité où le site de fabrication ne satisferait plus aux BPF.

Les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de qualité des médicaments auxquelles il est fait référence dans le présent certificat sont celles qui figurent dans l'ouvrage suivant : *Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : recueil de directives et autres documents. Bonnes pratiques de fabrication et inspection.* Volume 2, 1999. Genève, Organisation mondiale de la Santé (et ses mises à jour ultérieures).

[1] Tout médicament à usage humain ou vétérinaire administré à des animaux de boucherie ou destiné à la production laitière, présenté sous sa forme pharmaceutique définitive ou en tant que matière première pour être utilisé sous cette forme, et qui est soumis à des contrôles par la réglementation pharmaceutique tant dans l'État exportateur que dans l'État importateur.

[2] Ce modèle de certificat de BPF ne s'inscrit pas dans le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.

[3] Toute substance de qualité définie utilisée pour la fabrication d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion des matériaux d'emballage.

Index


9 789242 598926